



**EVENTOS ADVERSOS EN EL PERIOPERATORIO RELACIONADOS CON EL  
USO DE BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES COMPARADO CON NO  
UTILIZARLOS DURANTE LA ANESTESIA GENERAL EN ADULTOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**MARIA ISABEL MOSCOTE RIVERA  
JUAN GUILLERMO PÉREZ CARREÑO  
VIVIAN PATRICIA GUTIERREZ PINZON**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, OCTUBRE DE 2019**



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**



**UNIVERSIDAD CES**  
*Un Compromiso con la Excelencia*  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1571 del 22 de marzo de 2007

**EVENTOS ADVERSOS EN EL PERIOPERATORIO RELACIONADOS CON EL  
USO DE BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES COMPARADO CON NO  
UTILIZARLOS DURANTE LA ANESTESIA GENERAL EN ADULTOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**ADVERSE EFFECTS ON PERIOPERATIVE PERIOD IN GENERAL  
ANESTHESIA USING OR NOT USING NEUROMUSCULAR BLOCKING  
AGENTS: SYSTEMATIC REVIEW**

**Trabajo de investigación para optar al título de:  
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por:**

**MARIA ISABEL MOSCOTE RIVERA  
JUAN GUILLERMO PEREZ CARREÑO  
VIVIAN PATRICIA GUTIERREZ PINZON**

**Tutor Metodológico:**

**RUBEN DARIO MANRIQUE**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, OCTUBRE DE 2019**

### **Nota de Salvedad**

Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

*“La ciencia casi desde sus inicios ha sido de carácter internacional, los prejuicios nacionales desaparecen por completo en la búsqueda de la verdad del científico; la medicina también hace caso omiso de las fronteras nacionales”.*

*Irving Langmuir*

*Esta tesis está dedicada a todos aquellos pacientes de bajo riesgo, que confían en el cuidado anestésico.*

*A todos los profesionales de la salud responsables por la seguridad del paciente quirúrgico.*

*Y a todos aquellos que hacen que su trabajo cotidiano sea una fuente de servicio a los demás.*

## Tabla de Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>9</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Formulación del Problema</b> .....	<b>13</b>
1.1. Planteamiento del Problema .....	13
1.2. Justificación.....	14
1.3. Pregunta de Investigación .....	16
• Población.....	16
• Intervención.....	17
• Comparación.....	17
• Resultado.....	17
• Tiempo .....	17
<b>2. Marco Teórico</b> .....	<b>18</b>
2.1 Bloqueadores Neuromusculares .....	18
2.1.1 Clasificación de los bloqueadores neuromusculares. ....	19
2.1.2 Bloqueadores neuromusculares despolarizantes: Succinilcolina.....	19
2.1.3 Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. ....	20
2.1.4 Principios fisiológicos del bloqueo neuromuscular.....	22
2.1.5 Eventos adversos relacionados con los BNM. ....	25
2.1.6 Monitorización y reversión del bloqueo neuromuscular. ....	26
2.2 Mecanismos de la Anestesia.....	27
2.3 Técnicas Anestésicas Combinadas.....	29
2.4 Uso de los Bloqueadores Neuromusculares en UCI y Emergencias .....	30
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>31</b>
3.1 Objetivo General.....	31
3.2 Objetivos Específicos.....	31
<b>4. Métodos</b> .....	<b>32</b>
4.1 Tipos de Estudios .....	32
4.2 Tipo de Participantes.....	32
4.3 Tipo de Intervención.....	32

4.4	<b>Tipo de Comparación</b> .....	32
4.5	<b>Tipo de Desenlaces</b> .....	32
4.6	<b>Métodos de Búsqueda</b> .....	33
4.7	<b>Estrategia de Búsqueda</b> .....	34
4.8	<b>Selección de Estudios</b> .....	36
4.9	<b>Extracción y Análisis de Datos</b> .....	36
5.	<b>Consideraciones Éticas</b> .....	37
5.1	<b>Riesgo</b> .....	37
5.2	<b>Conflicto de Intereses</b> .....	38
6.	<b>Presupuesto</b> .....	39
7.	<b>Cronograma de Actividades</b> .....	40
8.	<b>Resultados</b> .....	41
8.1	<b>Resultados del Proceso de Búsqueda</b> .....	41
8.2	<b>Descripción General de los Estudios Incluidos</b> .....	43
8.2.3.	<b>Ensayos Clínicos</b> .....	43
8.2.4.	<b>Estudios Observacionales</b> .....	43
8.3.	<b>Evaluación de Calidad del Reporte de Estudios Clínicos</b> .....	47
8.4.	<b>Evaluación de Sesgos de Estudios Clínicos</b> .....	48
8.5.	<b>Evaluación de la Calidad en Estudios Observacionales</b> .....	50
8.6	<b>Síntesis Cualitativa</b> .....	52
8.7.	<b>Características Demográficas de la Población en los Estudios</b> .....	52
8.8.	<b>Evaluación del BNM Residual, Uso de Reversión y Monitorización de la Intensidad de BNM</b> .....	54
8.9.	<b>Desenlaces de los Estudios Incluidos</b> .....	55
8.10.	<b>Síntesis Cuantitativa</b> .....	60
8.10.1.	<b>Complicaciones respiratorias</b> .....	60
9.	<b>Discusión</b> .....	62
10.	<b>Conclusiones</b> .....	65
	<b>Referencias</b> .....	66
	<b>Anexos</b> .....	76

## Índice de Figuras

<i>Figura 1. Árbol del problema.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 2. Anatomía y Fisiología del Bloqueo Neuromuscular.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3. Interacciones de los núcleos cerebrales y fenómeno de Switch despertar/sueño. ....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 4. Flujograma PRISMA.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 5. Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 6. Metanálisis del efecto de BNM en complicaciones respiratorias para estudios observacionales.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 7. Funnel plot de estudios observacionales. ....</i>	<i>61</i>

## Índice de Tablas

<i>Tabla No. 1. Palabras de la estrategia de búsqueda.</i>	34
<i>Tabla No. 2. Tipos de escalas para la valoración del reporte y metodológica utilizadas.</i>	36
<i>Tabla No. 3. Características generales de los estudios experimentales incluidos.</i>	44
<i>Tabla No. 4. Características generales de los estudios observacionales incluidos.</i>	45
<i>Tabla No. 5. Evaluación del reporte de ensayos clínicos.</i>	47
<i>Tabla No. 6. Evaluación del reporte estudios observacionales.</i>	50
<i>Tabla No. 7. Evaluación de calidad de estudios observacionales.</i>	51
<i>Tabla No. 8. Características de la población en los ensayos clínicos incluidos.</i>	53
<i>Tabla No. 9. Características de la población en los estudios observacionales incluidos.</i>	53
<i>Tabla No. 10. Reversión de bloqueo neuromuscular utilizada en los estudios.</i>	55
<i>Tabla No. 11. Desenlaces en los Ensayos Clínicos incluidos.</i>	56
<i>Tabla No. 12. Desenlaces en los estudios observacionales incluidos.</i>	57
<i>Tabla No. 13. Resumen de tipos de desenlaces de interés en los estudios.</i>	59
<i>Tabla No. 14. Reporte de eventos adversos relacionado con el uso de BNM en agencias regulatorias de medicamentos (año 2004 al 2019).</i>	59

## Resumen

**Introducción:** Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son de uso rutinario en anestesia pese a que no poseen propiedades anestésicas y se han asociado con eventos adversos y mortalidad. Muchas cirugías, incluso abdominales pueden ejecutarse sin BNM. Poco se ha profundizado en el exceso de riesgo de usarlos frente a omitirlos. Indicarlos en situaciones específicas puede disminuir eventos adversos y costo de la anestesia. **Objetivo:** Estimar la seguridad relativa en el perioperatorio de pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos con anestesia general que han recibido BNM con respecto a aquellos que han recibido otras técnicas anestésicas que no incluyen BNM. **Métodos:** Revisión Sistemática de la Literatura. **Criterios de Selección:** Ensayos Clínicos o estudios observacionales en adultos sometidos a cirugías que requieran anestesia general, que reporten eventos adversos en el perioperatorio, con el uso y sin el uso de BNM. Fueron excluidos estudios en niños, pacientes obesos, embarazadas, traumatizados o sometidos a cirugía cardíaca. **Búsqueda y Selección de artículos:** En los últimos 15 años en PubMed, EMBASE, LILACS, Cochrane y literatura gris, sin exclusión de idiomas, usando términos y sinónimos Decs, Mesh o Emtree, con la estrategia de búsqueda usando términos: “Anaesthesia” (P) + “Neuromuscular Blocking Agent” (I) + “Adverse events” (D), incluyendo todos los sinónimos de interés. Se establecieron límites de fecha de publicación y edad. Se evaluaron ensayos clínicos y estudios observacionales de manera separada para definir la viabilidad de un metanálisis. Se aplicó el flujograma y la lista de chequeo PRISMA (Preferred Items for Systematic Reviews and Metanalysis). Antes de iniciar la búsqueda, el protocolo fue registrado en PROSPERO, con el número CRD42019128550, realizando solo, modificación en la estrategia de búsqueda y notificada a PROSPERO. La búsqueda se realizó el 18 de mayo de 2019. Se excluyeron estudios que no abordaban la pregunta o comparación de interés, así como aquellos que cumplieran criterios de exclusión. La calidad de los estudios fue evaluada usando CONSORT, STROBE, New Castle-Ottawa y la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane. **Recolección de datos y análisis:** Se utilizó Mendeley como gestor bibliográfico, tres revisores independientemente evaluaron la calidad. Los desacuerdos fueron resueltos por un cuarto revisor. Se utilizó Review Manager 5 para la extracción y análisis de datos. Se midió la frecuencia de eventos adversos, clasificándolos así: complicaciones respiratorias, despertar intraoperatorio y anafilaxia, así como la frecuencia de recurarización residual en los estudios seleccionados. Riesgo relativo y otras medidas fueron calculadas según la información disponible y homogeneidad de estudios. La calidad de la evidencia fue valorada por el sistema GRADE. **Resultados:** Se encontraron 433 estudios después de remover duplicados. Se seleccionaron 7 estudios, 4 de ellos observacionales con buena concordancia y calidad. Se realizó metanálisis de 4

estudios de cohortes prospectivos, encontrando un riesgo incrementado de complicaciones respiratorias cuando se usan BNM. (RR: 2,71 con IC95% 1,99-3,69). Otros eventos adversos de interés no pudieron ser evaluados. **Conclusiones:** Hay evidencia de calidad moderada que sugiere que existe un riesgo incrementado de complicaciones respiratorias postoperatorias cuando se usan BNM. Para establecer causalidad, deben realizarse estudios controlados.

**Palabras Clave:** **Fuente Mesh:** anestesia general, complicaciones postoperatorias, despertar intraoperatorio, anafilaxia, eventos adversos, seguridad del paciente.

**Autores y Contribuciones:** María I. Moscote R. Anestesióloga. Clínica Central. Montería, Colombia (diseño de protocolo, revisor). Juan G. Pérez Carreño. Médico magister en Bioética. Universidad del Rosario (diseño de protocolo, revisor). Vivian P. Gutiérrez P. Médica. Bogotá, Colombia (diseño de protocolo, revisor). Ruben D. Manrique. Coordinador Investigaciones Universidad CES. (tutor metodológico)

**Financiación:** Ninguna

**Correspondencia:** mmoscoterivera@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Neuromuscular Blockers Agents (NMBA) are routinely used in anaesthesia, although they don't have anaesthetic properties and adverse events and mortality have been reported. Muscular relaxation is more a result of quality of anaesthesia than a muscular paralysis. Like this, abdominal surgeries are realized under anaesthesia without NMBA. Efforts made to avoid Postoperative Residual Curarization and intraoperative awareness have not diminished their incidence, and risk of use NMBA is not established. Judicious use of NMBA in specific situations may decrease adverse effects and cost of anaesthesia. **Objective:** Make a comparison of frequency of adverse events on perioperative period of adult patients, who suffer surgical procedures under general anaesthesia, in those who received NMBA with respect to those who received other techniques without NMBA. **Methods:** Systematic Review of literature. **Eligibility criteria:** Clinical trial if published, observational studies in adults with surgery that reporting adverse events and mortality during perioperative period with use or without NMBAs. Studies on paediatric or obese patient, trauma, obstetric and cardiac surgery were excluded. **Search and select Methods:** Last fifteen years in PubMed, EMBASE, LILACS, Cochrane, and grey literature, without exclusion languages, seeking with Decs, Mesh, emtree and synonymous. Search strategy was: "Anaesthesia" (P) + "Neuromuscular Blocking Agents" (I) + "Adverse Effects" (O), including synonymous. We will use PRISMA (Preferred Items for Systematic Reviews and Metanalysis) flow chart and checklist. The protocol was registered on PROSPERO with the number CRD42019128550 and only was modified search strategy before beginning. **Collect and analysis:** Mendeley will be selected as reference manager. Independently, three reviewers selected, selected and evaluated quality of articles. In disagreement case, a fourth reviewer decided. PRISMA checklist will be used to design of review, Review Manager 5 to analyse quantitative data. Frequency of adverse events was measured, incidence of residual neuromuscular blockade, relative risk and others according information available and homogeneity of studies. Checklist CONSORT, STROBE, New Castle-Ottawa and risk of bias tool of Cochrane and GRADE System for certainty of evidence. **Results:** 433 studies were founded after duplicated to be removed. Seven studies were selected, and four of them, observational studies with good agreement, methodological and report quality. Metanalysis of four prospective cohort studies were performed, finding an increased risk of postoperative respiratory complications when using NMBA (RR: 2,71 with IC95% 1,99-3,69). Other adverse events of interest could not be evaluated. **Conclusions:** There is evidence that suggest an increased risk of postoperative respiratory complications when NMBA were used. To establish causality, controlled trials should be performed. There is not enough information about other adverse events.

**Keywords:** **Mesh:** general anaesthesia, postoperative complications, intraoperative awareness, anaphylaxis, adverse effects, patient safety

**Authors and Contributions:** María I. Moscote R. Anaesthesiologist. Clinical Central. Monteria, Colombia (protocol design, reviewer). Juan Guillermo Pérez Carreño. Physician and Bioethicist. Universidad del Rosario (protocol design, reviewer). Vivian P. Gutiérrez P. General practitioner. Bogotá, Colombia (protocol design, reviewer). Ruben D. Manrique. Research Chief. Universidad CES. (methodological assessor)

**Funded:** None

**Correspondence:** [mmoscoterivera@gmail.com](mailto:mmoscoterivera@gmail.com)

## 1. Formulación del Problema

### 1.1. Planteamiento del Problema

Desde su introducción en 1942, los bloqueadores neuromusculares (BNM) se han asociado con incremento de eventos adversos y mortalidad(1–3); pero este tema ha sido minimizado frente a las ventajas que ofrece la parálisis muscular y la ausencia de movimiento para cirugía neurológica, cardíaca, oftalmológica y abdominal mayor(4,5). Actualmente su uso es rutinario y desmedido en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos en todo el mundo(6,7).

Según reporte de “Intercontinental Marketing Services” (IMS) y “Multinational Integrated Data Analysis System” (MIDAS) en septiembre de 2010, anualmente más de 400 millones de personas reciben BNM(8). Los BNM son costosos, se calcula que al menos un 27% del presupuesto de la anestesia usada en Alemania y un 30% de la anestesia usada en Estados Unidos corresponde a BNM, donde además se ha encontrado que existe dificultad en ahorrar BNM de acción intermedia, que son los más costosos, incluso en cirugías de corta duración(9).

Los BNM carecen de propiedades anestésicas pero fueron introducidos en la práctica para ofrecer inmovilidad que es uno de los elementos de la anestesia general(10,11). Pero, en cuanto se usan para mejorar las condiciones quirúrgicas, se han asociado eventos adversos que representan un problema adicional. Como por ejemplo: bloqueo neuromuscular residual, complicaciones respiratorias, reacciones alérgicas severas, hipertermia maligna, despertar intraoperatorio, prolongación de la recuperación postanestésica, entre otros(2,12–14). Las complicaciones respiratorias asociadas al bloqueo neuromuscular residual son causa importante de mortalidad, independiente de la dosis y del BNM utilizado(15,16).

Se calcula que al año en todo el mundo se practican 234 millones de operaciones de cirugía mayor, lo que equivale a 641.000 cirugías diarias, y se conoce además, que la mortalidad relacionada con cirugía está alrededor de 1 caso en 532(17). Al menos 1 millón de personas fallecen por complicaciones quirúrgicas cada año en el mundo y el 50% de los eventos adversos en los países industrializados están relacionados con la atención quirúrgica(18,19). Aunque se ha reducido la mortalidad de causa anestésica, esta se ha mantenido estable entre 1 a 2 casos por 10.000 pacientes desde hace más de 30 años(17,20). Los BNM han sido relacionados con mortalidad por hipertermia maligna, anafilaxia, bloqueo neuromuscular residual y complicaciones respiratorias, como se mencionó anteriormente y a pesar de esto, el número de pacientes expuestos a BNM es alto.

Han sido reportadas cirugías usando técnicas que combinan anestesia regional y general, así como anestesia general con la omisión de los BNM como alternativa a la anestesia general convencional con BNM en adultos y niños, obteniendo

buenos resultados, y algunos han comparado la efectividad de ambas técnicas considerando condiciones y tiempos anestésico-quirúrgicos sin reportar diferencias significativas(21–24). Existe evidencia moderada soportando el uso rutinario de BNM para intubación debido a que su exclusión puede asociarse con lesiones de vía aérea y mayor dificultad en la intubación(25). Pero el uso de dosis repetidas e infusiones se asocia con una mayor incidencia de complicaciones sin beneficios adicionales(26). Además, no existe claridad de cuanto representa el riesgo de usarlos en comparación con omitirlo(27–29).

Algunos anestesiólogos tienden a desestimar o desconocer la utilidad de la anestesia regional o combinada como alternativa de inmovilidad y relajación y esto conlleva a un uso indiscriminado de BNM, extendiendo habitualmente estos medicamentos en bolo o infusión, más allá de la intubación para la mayoría de los procedimientos. Además, el término “Relajante Neuromuscular o miorelajante”, con el cual se denominan a menudo los BNM induce a confusión, ya que la relajación muscular es un componente necesario para toda anestesia, no así la parálisis muscular. Se sabe que, a pesar de la evidencia, existe una resistencia de los médicos a la modificación de una conducta que es común y habitual, requiriéndose de muchos años para lograr algún tipo de cambio(30,31).

Valdría la pena pensar si el mantenimiento de la anestesia con BNM durante todo el intraoperatorio, en lugar de ser la norma, pudiera ser la excepción. No se encuentra información concluyente orientada a comparar eventos adversos con el uso de BNM como factor de exposición, sino que los estudios se han amortiguado en la falta de monitorización o reversión inadecuada(32,33). Tampoco se dispone en el momento de revisiones sistemáticas o metanálisis que comparen técnicas anestésicas con o sin relajante muscular en aspectos diferentes a la intubación.

## **1.2. Justificación**

Incrementar la seguridad en cirugía es un reto mundial. Uno de los objetivos planteados por la OMS para mejorar la seguridad en cirugía es: “utilizar métodos conocidos para la prevención de daños derivados de la anestesia, proteger del dolor y evitar reacciones alérgicas que se saben suponen un riesgo para el paciente”(18). Los BNM son causa importante de reacciones anafilácticas en el perioperatorio y de complicaciones respiratorias en la sala de recuperación postanestésica; por ello, es pertinente estudiar de qué manera puede reducirse el impacto del riesgo relacionado con su uso(29).

En la medida que se busca mayor seguridad durante la cirugía y la anestesia, el objetivo de lograr la mejor combinación de medicamentos para la anestesia, con menor tasa de eventos adversos, se vuelve una prioridad. Un punto clave, aunque subjetivo, es medir el grado de satisfacción del cirujano con las condiciones quirúrgicas sin el uso de BNM para valorar cuál es el aporte real de estos

fármacos en la facilitación de las cirugías. Así como también deben investigarse los riesgos de combinar técnicas anestésicas, una mayor profundidad anestésica, dosis y tipo de medicamentos requeridos, dolor postoperatorio, incidencia de náuseas y vómitos, despertar intraoperatorio, recuperación prolongada, depresión respiratoria y eventos isquémicos.

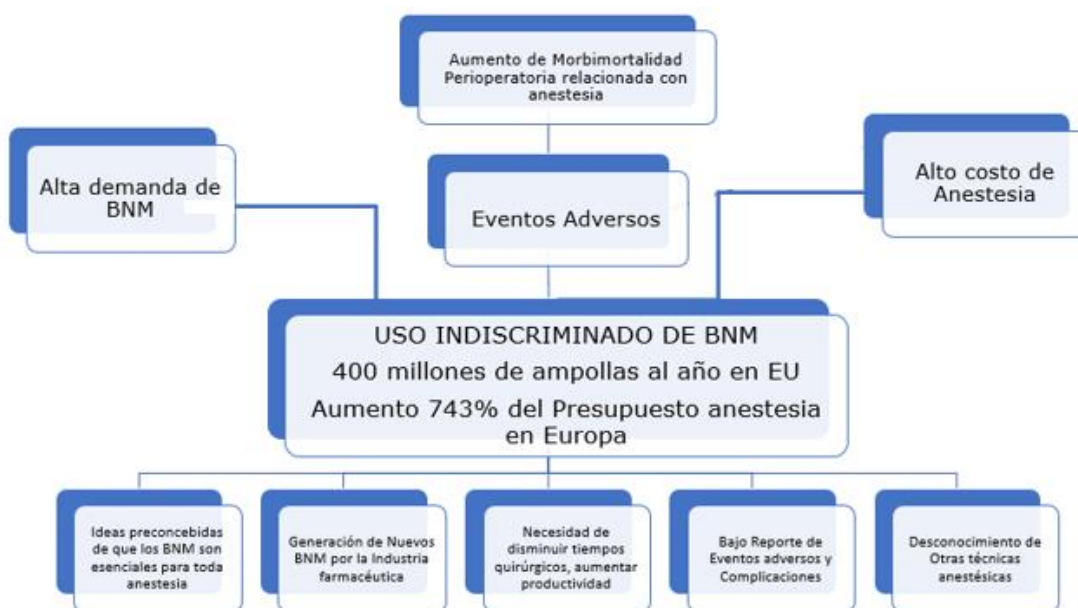
Investigar sobre la incidencia de eventos adversos en adultos sometidos a cirugías bajo anestesia general es importante debido al gran número de pacientes expuestos diariamente en todo el mundo. Debido a que requieren de monitorización adicional y de un medicamento que revierta su efecto, orientar su uso hacia indicaciones específicas resulta razonable en cuanto a reducción de costos. Promover su uso restringido a situaciones puntuales como por ejemplo el rescate de emergencia de la ventilación ante un laringoespasma o tórax rígido, facilitar la intubación y producir parálisis diafragmática intraoperatoria en situaciones específicas, disminuiría los esfuerzos de la industria farmacéutica en la síntesis de otros BNM y de fármacos de reversión específicos cada vez más costosos. En contraposición, podrían reorientarse estos esfuerzos en el fortalecimiento de técnicas anestésicas más seguras.

Para resolver esta cuestión el estudio más apropiado sería un ensayo clínico; pero, dada la complejidad, dificultad técnica e implicaciones éticas en su realización sobre este asunto, se decide una Revisión Sistemática de la Literatura de los últimos quince años en las principales Bases de Datos, comparando la frecuencia de eventos adversos en la población adulta sometida a cirugía, cuando se usan o evitan los BNM, que pueda ser un referente y que además, incentive la generación de nueva evidencia sobre los BNM en la práctica anestésica y en otras áreas, como urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos.

El ejercicio clínico muchas veces es la aplicación de estrategias de ensayo y error, y el ser humano es único e impredecible en sus respuestas; así que lo que ha sido válido para algunas épocas puede que ya no lo sea para la actualidad. En la Segunda Guerra Mundial probablemente, mantener pacientes despiertos durante una anestesia, pero vivos, podía ser aceptable. Sin embargo, actualmente, con el conocimiento en los mecanismos moleculares de la anestesia, con los dispositivos existentes para monitorización cerebral intraoperatoria, no es imaginable someter a ningún ser humano a la experiencia de dolor o memoria de un evento traumático, aludiendo a la necesidad del cuidado de su salud y su supervivencia.

Figura 1. Árbol del problema.

Datos tomados de: Grosse. Ledowski. Pandit. Harper. Elaboración propia.



En este diagrama podemos ubicar como el problema central el “uso indiscriminado de BNM”; es decir, se utilizan de manera rutinaria y no por una indicación específica. Esto se refleja en alta demanda, costos mayores y mayor frecuencia de eventos adversos. Estos últimos inciden directamente en la morbilidad relacionada con la anestesia, y en este aspecto se centra la investigación propuesta. Al medir el exceso de riesgo que representa usar BNM durante la anestesia en comparación con omitir su uso, podemos incentivar acciones que minimicen o eliminen ese exceso de riesgo.

### 1.3. Pregunta de Investigación

¿En pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general, el uso de bloqueadores neuromusculares comparado con no usarlos, se asocia con mayor frecuencia de eventos adversos en el perioperatorio, según lo reportado en los estudios publicados en las principales bases de datos?

- Población

Adultos (mayores de 18 años) sometidos a cirugías que requieran anestesia general o combinada

- Intervención

Uso de cualquier BNM

- Comparación

Técnicas de anestesia general sin utilizar BNM

- Resultado

Frecuencia de eventos adversos en el perioperatorio

- Tiempo

Desde el inicio de la anestesia, 24 horas, 48 horas, setenta y dos (72) horas, hasta un mes del postoperatorio.

- Tipos de estudios a incluir en la revisión: estudios observacionales y experimentales

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Bloqueadores Neuromusculares

Los BNM fueron introducidos en el año de 1942 cuando Griffith y Johnson promovieron el uso de la dextro tubocurarina para obtener relajación muscular(34). Doce años más tarde, Beecher y Todd, encontraron que la mortalidad había aumentado 6 veces en los pacientes en los que se utilizaba dextro tubocurarina, en relación con los que no habían utilizado relajantes. De una tasa de mortalidad observada aproximadamente de 1 en 2000 casos, sin bloqueador neuromuscular, aumentó a 1 en 375 cuando se usó bloqueador neuromuscular, el 83% de estos pacientes eran de bajo riesgo y los autores anotan que los BNM solo deberían ser usados cuando exista un claro beneficio(1).

En 1952, Thesleff, Foldes y cols. presentan a la succinilcolina con su rapidez de acción y duración ultracorta y se convirtió en el fármaco de elección para intubación en secuencia rápida(35–37). Posteriormente, continuaron apareciendo otros BNM como pancuronio, vecuronio, atracurio, mivacurio, rapacuronio y rocuronio. El mivacurio tiene una acción breve y al igual que el rapacuronio, ha sido propuesto como alternativa para intubación y procedimientos cortos; pero, no han gozado de la aceptación que ha tenido el rocuronio como alternativa para la succinilcolina cuando se requiere una rápida intubación(38–42). Otros fármacos no despolarizantes como pipecuronio, doxacurio, cisatracurio han sido sintetizados y aunque no todos se siguen empleando, la búsqueda de nuevos bloqueadores como por ejemplo: TAAC3, 430 A y derivados carbonados del decametonio, continúa(38,43–46).

Antiguamente, los BNM ayudaron redefinir el concepto de anestesia en una “triada”, constituida por relajación muscular, narcosis y depresión de reflejos(47). Este concepto derivó en una fuerte adherencia a los BNM como el medio para producir la relajación muscular en la rutina anestésica.

Es claro que la introducción de los BNM permitió el avance de la cirugía, especialmente la cirugía cardiotorácica, neurológica y de trasplantes. Sin ellos no hubiera sido posible la aventura a la realización de procedimientos en estos segmentos corporales(5,48). Sin embargo, como muchas soluciones a los problemas médicos, su uso en la anestesia trajo entre otros, un problema complejo llamado recurarización residual o bloqueo neuromuscular residual que consiste en la persistencia de moléculas del fármaco circulantes que vuelven a ocupar los receptores, produciendo fatiga o parálisis muscular. Frecuentemente se afectan los músculos respiratorios produciendo desaturación, apnea y si no se trata puede ser fatal(5). Por ello, desde que se implementó su uso en anestesia, se acompañaron de una droga para reversión del bloqueo neuromuscular: la neostigmina, la cual continúa vigente(49). Hacia finales de los años noventa se

introdujo el sugammadex, específicamente para revertir los efectos del rocuronio(50); pero actualmente, se utiliza para revertir los efectos de otros BNM como vecuronio y pancuronio(51).

### 2.1.1 Clasificación de los bloqueadores neuromusculares.

Los Bloqueadores neuromusculares pueden clasificarse según su estructura química como aminoesteroides o como benzilisoquinolinas. También pueden clasificarse según la duración del efecto en fármacos de corta duración, duración intermedia y larga duración. Sin embargo, la clasificación más utilizada es según la generación potenciales de acción en la placa motora, donde se denominan agentes despolarizantes como la succinilcolina y el decametonio y No despolarizantes como el rocuronio y vecuronio, que son los más utilizados(52). El tiempo de inicio y la duración del bloqueo despolarizante o no despolarizante está influenciado por la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento utilizado(53).

### 2.1.2 Bloqueadores neuromusculares despolarizantes: Succinilcolina.

La succinilcolina está estructuralmente compuesta por 2 moléculas de acetilcolina unidas “espalda contra espalda”, a través de dos grupos de acetato de metilo. Es un bloqueador neuromuscular con un efecto de inicio rápido y una acción corta y es el prototipo de los BNM despolarizantes. La DE95 es de 0,51 a 0,63 mg/Kg. Con dosis de 1mg/kg ocurre supresión completa de la respuesta a la estimulación neuromuscular en 60 segundos y en 9 a 13 minutos recuperación del 90% de la potencia muscular(54,55). Es hidrolizada por la butirilcolinesterasa en succinilmonocolina y colina, y aunque solo un 10% de la dosis administrada alcanza la unión neuromuscular mantiene el bloqueo porque la succinilmonocolina también es un bloqueador neuromuscular, solo que más débil y después, se metaboliza más lentamente a ácido succínico y colina(55).

Su mecanismo de acción guarda relación con su estructura química, ocupa fácilmente los receptores de acetilcolina, produciendo una despolarización prolongada y contracciones tipo fasciculaciones en la medida que va ocupando los receptores hasta llegar a una despolarización completa y parálisis muscular. Esta parálisis durará tanto como el tiempo de degradación por la butirilcolinesterasa y la eliminación completa de sus metabolitos.

La butirilcolinesterasa controla la velocidad de hidrólisis de la succinilcolina antes de que llegue a la unión neuromuscular y después que se aleje de la misma. Esta enzima se sintetiza en el hígado y se encuentra en el plasma y su actividad se mide en cantidad de sustrato por unidad de tiempo, expresado frecuentemente en

UI(56). Su actividad se encuentra disminuida en patologías hepáticas, edad avanzada, desnutrición, embarazo, quemaduras, cáncer, uso de anticonceptivos orales, inhibidores de la Monoaminooxidasa (MAO), fármacos citotóxicos, ecotiofato, anticolinesterásicos, hexafluoreno, tetrahydroaminacrina. El bambuterol parece inhibir de manera importante, la actividad de la butirilcolinesterasa y prolongar el bloqueo de la succinilcolina(57). Una reducción significativa en la actividad de esta enzima incrementa moderadamente el tiempo de recuperación de la contracción. El esmolol inhibe la butirilcolinesterasa y apenas prolonga en pocos minutos el bloqueo por succinilcolina(55).

En situaciones de mutaciones de la butirilcolinesterasa, el bloqueo por succinilcolina se prolonga significativamente según la variante de mutación. Se han descrito más de 62 mutaciones de esta enzima(57). El déficit de la actividad de las colinesterasa plasmáticas también puede ser adquirido como en infecciones(58), en insuficiencia hepática, tratamiento con ciclosporinas, anticonceptivos orales, inhibidores de la MAO, enfermedad renal, tumores, quemaduras mayores, malnutrición, embarazo e hipotiroidismo y medicamentos como: metoclopramida, dietil-etilbestrol, bambuterol, pancuronio y corticoides(55).

Al estimular los receptores nicotínicos en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y los muscarínicos del nodo sinusal, tiene efectos en el sistema cardiovascular. A dosis bajas tiene efecto cronotrópico negativo, y a dosis altas taquicardia. La administración de succinilcolina, en un individuo sano y para cirugía programada aumenta los niveles de potasio en 0,5 mEq/L(59,60). Otros efectos adversos de la succinilcolina son el aumento de la presión intraocular, el aumento de la presión intragástrica, hipertensión intracraneal, mialgias, espasmo del masetero e hipertermia maligna. A pesar de los eventos adversos descritos se usa ampliamente y es el bloqueador neuromuscular de elección para intubación de secuencia rápida, con dosis de 0,5 a 0,6 mg/Kg o menores ofreciendo adecuadas condiciones de intubación(36,61,62).

La succinilcolina es un BNM que, por sus características farmacocinéticas y ventajas clínicas, debería mantenerse y tal vez preferirse cuando sólo se requiera BNM durante la intubación.

### 2.1.3 Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Históricamente, es el grupo de medicamentos que más representantes tiene y que más ha crecido. Existen BNM No despolarizantes naturales como la dextro tubocurarina aislado del *Chondodendron tomentosum* y de *Strichnos toxifera*, semisintéticos tipo metocurina y alcuronio, y sintéticos como el pancuronio, vecuronio, pipecuronio, rocuronio, rapacuronio, atracurio, doxacurio, mivacurio, cisatracurio y galamina(55).

De acuerdo con su estructura química se clasifican en benzilisoquinolinas, esteroideos, clorofumaratos onio-mixtos asimétricos, derivados del diéster de tropinilo bicuaternario, derivados éter fenólicos y derivados de dialilo de toxiferina. De acuerdo con su duración se clasifican en: *de acción ultracorta*, menor a 10 minutos, *de acción breve*, de 10 a 20 minutos, *de acción intermedia*, de 20 a 50 minutos y *de acción prologada*, mayor a 50 minutos(55). Los más utilizados son los de acción intermedia: vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio.

Todos los BNM no despolarizantes alteran o bloquean por inhibición competitiva la neurotransmisión mediada por acetilcolina. La inhibición o neurotransmisión depende de las concentraciones relativas del fármaco y su mayor o menor afinidad por el receptor muscular en relación con la acetilcolina(55). Cuando dos moléculas de acetilcolina se fijan en el receptor, los canales iónicos se abren y ocurre despolarización de la membrana muscular y ocurre contracción, cuando se une una molécula de BNM al receptor, aunque sea en un solo sitio de unión, los canales permanecen cerrados y no se produce contracción. A medida que pasa el tiempo, más moléculas de BNM ocupan los receptores y permanecen en el más tiempo unidos que la acetilcolina y habrá parálisis muscular completa, produciéndose relajación muscular secundaria a la ausencia de contracción(55) .

En la mayoría de los BNM no despolarizantes, el proceso de distribución es más rápido que el de eliminación. Una excepción es el mivacurio que tiene una depuración más rápida por acción de la butirilcolinesterasa(56). Tras el proceso inicial de distribución, la concentración plasmática empieza a disminuir mucho más lentamente que el tiempo tardado en llegar al sitio efecto. Cuando el volumen de distribución es mayor, como en el caso de los niños, la concentración plasmática es menor, pero la cantidad total del fármaco será mayor. La función neuromuscular se recupera cuando se reducen las concentraciones plasmáticas del fármaco; sin embargo, cuando la recuperación pasa a depender más de la eliminación del fármaco que de su distribución, como por ejemplo, cuando se produce la recuperación del 25 al 75% o más, o tras la administración de dosis elevadas repetidas, la duración de acción se puede prolongar(43).

Las concentraciones de los BNM no despolarizantes en la unión neuromuscular son menores cuando se inicia el bloqueo y más altas durante la recuperación y las plasmáticas son más altas durante el inicio del bloqueo que durante su recuperación. Es decir, la concentración efecto presenta histéresis respecto a la concentración plasmática. Por esta razón no se puede obtener una relación concentración/efecto, relacionando directamente la concentración plasmática con el nivel de bloqueo(53).

Los BNM no despolarizantes son los más utilizados, especialmente: rocuronio, vecuronio, atracurio y cisatracurio. El Cisatracurio es preferido en pacientes con enfermedad renal o hepática, ya que sufre eliminación tipo Hoffman, dependiente de pH y temperatura, independiente de órganos y es preferido en la Unidad de Cuidados intensivos como coadyuvante en ciertas patologías, donde se requiere disminuir el esfuerzo respiratorio (63).El rocuronio es tal vez el más utilizado, con o

sin sugammadex, tanto para bloqueo neuromuscular profundo en el intraoperatorio, como para inducción de secuencia rápida a pesar de la evidencia que lo sitúa como uno de los agentes más relacionado con anafilaxis relacionada con anestésicos, causa frecuente de recurarización residual, además de no haber demostrado ser superior a succinilcolina para intubación de secuencia rápida.

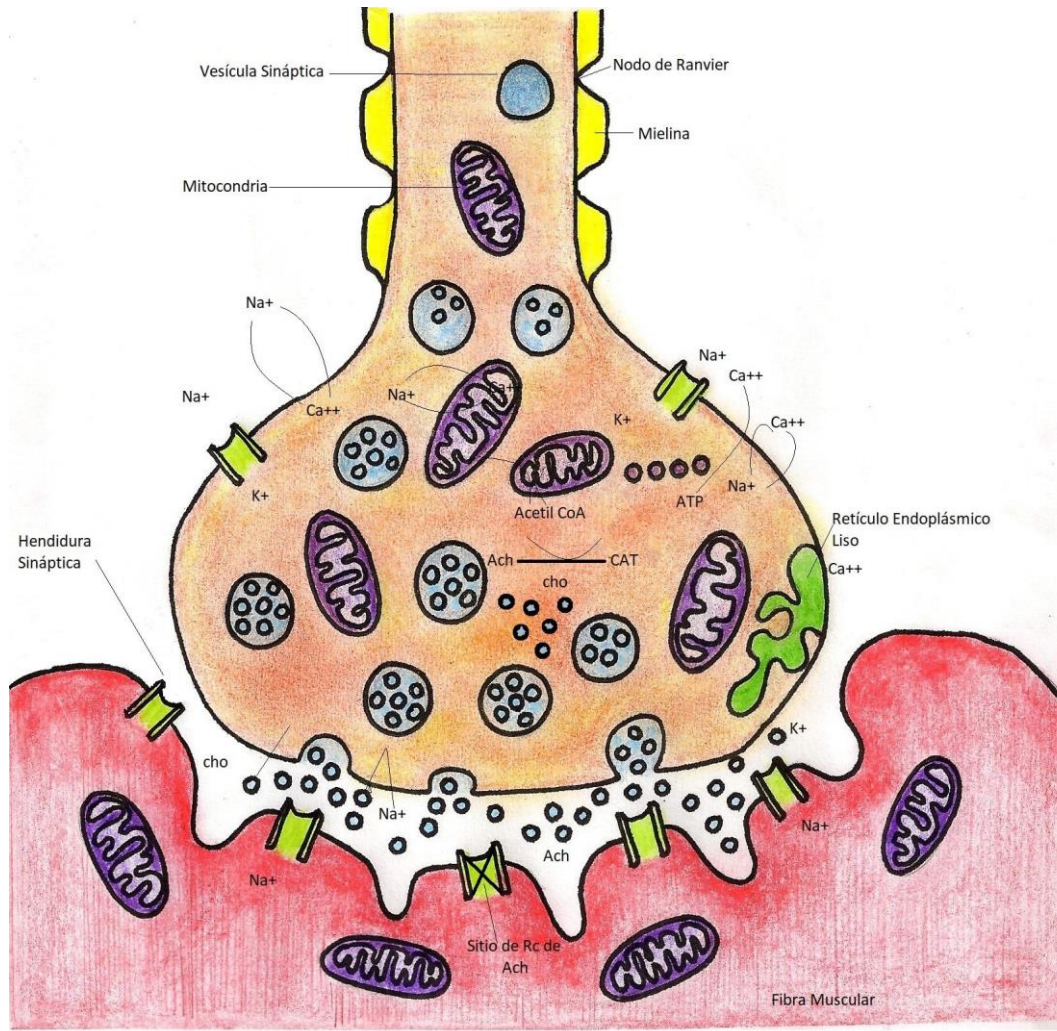
Los BNM son en conjunto causa importante de Hipertermia Maligna, una entidad infrecuente, pero potencialmente fatal, son la primera causa de anafilaxis perioperatoria en varios países, producen aumento en la frecuencia de despertar intraoperatorio hasta dos veces en comparación cuando no se usan y son responsables por la de mortalidad de causa respiratoria en la unidad de recuperación anestésica(29,64,65).

#### 2.1.4 Principios fisiológicos del bloqueo neuromuscular.

El bloqueo neuromuscular resulta de la interrupción de la neurotransmisión en la placa motora. En la figura No. 2 podemos observar las características anatomofisiológicas de la placa motora. La placa motora también llamada unión neuromuscular está conformada por la terminal axónica de las neuronas postganglionares de la región ventral de la médula espinal(55).

##### *Figura 2. Anatomía y Fisiología del Bloqueo Neuromuscular.*

*Con la participación de calcio ( $Ca^{++}$ ), sodio ( $Na^{+}$ ) y ATP se produce liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica, la cual se une en un sitio específico en los receptores musculares produciendo contracción muscular, en tanto la colinesterasa plasmática degrada la acetilcolina para producir relajación muscular. Elaboración propia.*



La respuesta fisiológica del movimiento como respuesta a un estímulo nociceptivo viene por esta vía que es unidireccional. Una neurona motora o motoneurona es la neurona que emite el impulso causante de la contracción de la fibra muscular, es decir, conduce los impulsos del cerebro y la médula espinal hacia los efectores (músculos). La neurona motora y el conjunto de todas las fibras musculares a las que estimula constituyen una unidad motora. Ramas de una misma motoneurona pueden llegar a inervar hasta 500 fibras musculares, sin embargo, mientras más fino es el movimiento que debe efectuar el músculo, menor es el tamaño de la unidad motora, existiendo situaciones en que cada fibra nerviosa inerva sólo una fibra muscular. El neurotransmisor que participa en estos eventos es la acetilcolina(55).

Se conocen dos tipos de receptores de acetilcolina: los nicotínicos y los muscarínicos; estos últimos acoplados a proteínas G y presentes en su mayoría en los órganos viscerales. Los nicotínicos son receptores ligados a canales iónicos y estructuralmente son un complejo pentamérico de dos subunidades alfa

asociados a una subunidad Beta, delta o épsilon, presentes en los ganglios simpáticos y parasimpáticos y en la unión neuromuscular(55). Los receptores nicotínicos y receptores M1, que se encuentran en la terminal axónica (antes de la unión neuromuscular), participan en la modulación de la liberación de acetilcolina a manera de retroalimentación positiva y garantizan disponibilidad de acetilcolina en condiciones de alta demanda. Por su parte, los receptores de retroalimentación negativa como los receptores M2, inhiben la liberación de acetilcolina(55).

Todos los agonistas colinérgicos necesitan en su estructura un grupo amonio cuaternario, así como también un átomo capaz de generar puentes de hidrógeno y al unirse al receptor evitar que queden lugares disponibles para la acetilcolina. Fisiológicamente, las subunidades del complejo del receptor nicotínico se organizan y forman un poro transmembrana o canal iónico y una serie de bolsillos extracelulares para la unión de la acetilcolina y otros agonistas o antagonistas. Cada una de las subunidades alfa tiene un lugar específico de unión a la acetilcolina. Estos lugares son proteínas a 3nm por encima de la superficie de membrana en la interfase entre las subunidades alfa H Epsilon y alfa L delta, de alta y de baja complejidad respectivamente(53).

El canal iónico formado por las subunidades se encuentra cerrado en reposo, pero al unirse la acetilcolina de manera simultánea en las dos subunidades se produce apertura del canal iónico, permitiendo la entrada de sodio y la contracción muscular. El Receptor de acetilcolina fetal tiene una subunidad gamma en lugar de la épsilon adulta y tiene una duración de acción más larga y una menor conductancia del sodio, calcio y potasio que el adulto(53).

Para que ocurra bloqueo neuromuscular basta con que una molécula de un bloqueador no despolarizante se acople a una subunidad alfa. La succinilcolina produce una despolarización prolongada en la placa que desensibiliza el receptor, inactiva el canal de sodio voltaje dependiente, aumenta la permeabilidad de potasio en la membrana circundante y en últimas impide la formación de un potencial de acción y de la contracción muscular. La succinilcolina se asemeja funcionalmente a la acetilcolina y la administración de dosis altas de acetilcolina experimentalmente también termina en bloqueo neuromuscular. En situaciones de denervación funcional o quirúrgica aparecen nuevos receptores especialmente de tipo fetal, los cuales son resistentes a los BNM no despolarizantes y más sensibles a la succinilcolina(55).

### 2.1.5 Eventos adversos relacionados con los BNM.

Los eventos adversos relacionados con el uso de BNM son diversos como se ha mencionado anteriormente y varían de acuerdo con el tipo de BNM. Trataremos de definir en este apartado algunos eventos adversos comunes.

**Bloqueo neuromuscular residual.** También conocido como reurbanización residual, ocurre en un 30 a 60% de los casos donde se usan BNM y obedece a la ocupación residual de los receptores por moléculas del fármaco, en competencia con la acetilcolina. Dentro de los factores relacionados con la ocurrencia de BNM residual están la aplicación de dosis repetidas, la ausencia de monitorización, la ausencia de reversión del BNM, patologías donde exista alteraciones en la función de la acetilcolinesterasa, alteraciones en los receptores de acetilcolina, déficit en la producción de acetilcolina, trastornos hepáticos o renales que afecten metabolismo o eliminación de la mayoría de los BNM no despolarizantes o alteración de la función de las colinesterasas plasmáticas para el caso de la succinilcolina(66).

Se valora clínicamente por una incapacidad de movimiento del paciente, dificultad para una respiración eficaz, o ausencia de mecanismos de defensa respiratorio, medidos en el monitor TOF (Train of Four), con un índice menos a 0,9. Del bloqueo neuromuscular residual se derivan complicaciones respiratorias que pueden llevar a desaturación, reintubación, ingreso a UCI y muerte. Parece que el riesgo de estas complicaciones se reduce cuando se utiliza monitorización del grado de bloqueo neuromuscular y se aplica reversión conjunta del bloqueo neuromuscular.

**Despertar intraoperatorio.** Se define como la capacidad de memoria implícita o explícita en un paciente sometido a anestesia general. Se espera que, en un estado de anestesia general, el paciente permanezca inconsciente y no perciba dolor, o al menos no lo recuerde. Cuando el paciente es capaz de describir parcial o totalmente los acontecimientos ocurridos durante una cirugía bajo anestesia general se dice que experimentó despertar y no necesariamente se asocian a movimiento visible por el equipo quirúrgico. Su diagnóstico es complejo y se apoya en el Protocolo de Brice Modificado que incluye una serie de preguntas específicas. La incidencia reportada se encuentra entre 0,1% a 0,2%, aunque se sabe que existe subregistro de este evento. Se ha demostrado que se duplica su incidencia cuando se usan BNM(67,68).

**Anafilaxia.** Durante la anestesia se aplican muchos medicamentos y en intervalos cortos de tiempo, por lo cual no es fácil establecer el responsable de una reacción alérgica. En países donde la anafilaxia ha impactado la mortalidad perioperatoria se han realizado estudios relevantes encontrándose test de alergias positivas y reacciones cruzadas en BNM de grupos diferentes. La frecuencia, intensidad de reacciones alérgicas y agentes involucrados varían por regiones. En Australia, Bélgica, Francia, España, entre otros países se realizan estudios de seguimiento

de estos fenómenos. En América Latina, existen pocos reportes de caso de este evento, aunque puede ser que sea una población menos susceptible a los fenómenos alérgicos por BNM. En países asiáticos y europeos son causa importante de eventos severos y mortalidad(29).

**Complicaciones respiratorias.** La mortalidad atribuida a causas anestésicas que se ha asociado con eventos respiratorios está relacionada con hipoxia en el perioperatorio, edema agudo pulmonar de presión negativa, bloqueo neuromuscular residual que genera retardo en el despertar, falla en la extubación o reintubación, desaturación en la unidad de cuidados postanestésicos, infecciones del tracto respiratorio, broncoespasmo, neumonitis aspirativa, neumotórax, embolismo pulmonar, atelectasias y neumonía(69,70). Varias publicaciones abordan estos eventos y su asociación con el uso de BNM y aunque existen variaciones en lo que se entiende por complicaciones respiratorias, la ocurrencia de al menos uno de los eventos mencionados antes es generalmente aceptada en su definición(71–73).

#### 2.1.6 Monitorización y reversión del bloqueo neuromuscular.

La monitorización y la reversión del bloqueo neuromuscular son medidas que ha reducido el impacto de mortalidad relacionada con el bloqueo neuromuscular residual. En este sentido, incluso el uso de parámetros clínicos para monitorizar el grado de bloqueo neuromuscular resulta útil. Pavlin y cols encontraron que cuando el paciente consigue levantar la cabeza con éxito, la fuerza inspiratoria máxima será de al menos -55 cmH<sub>2</sub>O, y que cuando se consigue levantar las piernas desde una superficie plana, esta fuerza inspiratoria es de al menos -50cmH<sub>2</sub>O con un cociente T4/T1 en el TOF de 0,5. Mantener la oposición de los incisivos y entre ellos el depresor lingual se ha relacionado con un TOF de 0,85. Sin embargo, la monitorización cuantitativa es preferible a la cualitativa, ya que los parámetros clínicos no son indicadores sensible de bloqueo neuromuscular residual(74)

Es frecuente el ingreso de pacientes a cuidados postanestésicos con niveles de bloqueo neuromuscular no reconocidos por el anesestesiólogo y esto evidencia la dificultad que existe para asegurar la ausencia de bloqueo(75). A pesar de que el sugammadex es un fármaco para reversión específica y rápida, su uso, en ausencia de monitorización, no asegura la ausencia de bloqueo neuromuscular residual(76). Se ha calculado que entre un 20% a 40% de los pacientes que ingresan a la unidad de recuperación presenta bloqueo neuromuscular residual(5). Entonces, la monitorización del grado de bloqueo neuromuscular es mandatoria siempre que se utilicen estos medicamentos, ya que como se ha mencionado, la recuperación tras su administración es variable y las ventajas de la monitorización han sido mostradas por varios autores(66,74,75,77).

Existen varios métodos de monitorización del bloqueo neuromuscular, pero el más utilizado es el Train of Four (TOF) que produce una serie de estímulos supramáximos a frecuencias de 2 Hz por segundo. Cada uno se repite con frecuencias entre 10 o 12 segundos. La estimulación con TOF ofrece la posibilidad de estimar cuantitativamente el grado de bloqueo neuromuscular y determinar su profundidad. Cuando el bloqueo está establecido, la abolición de la cuarta respuesta del TOF es equivalente a un bloqueo del 75%, la presencia de dos respuestas equivale a 80%, mientras que una sola respuesta equivale a 90%(5). Con el coeficiente T4/T1, que es el valor de la cuarta respuesta entre la primera del mismo tren de cuatro se puede evaluar la funcionabilidad de la transmisión neuromuscular (TNM) y por ende de la recuperación del bloqueo. Es ampliamente aceptado un valor de TOF de 0,9 como referencia de recuperación de la placa motora(74).

## **2.2 Mecanismos de la Anestesia**

Existen aspectos poco dilucidados en la producción de anestesia por los agentes inhalatorios y venosos utilizados. Se conoce que sus efectos se relacionan con las concentraciones plasmáticas o para el caso de los agentes inhalatorios con la Concentración Alveolar Mínima (CAM)(78).

La diversidad estructural de los anestésicos indica que no interaccionan con un receptor específico común para todos. Una vez establecida la anestesia quirúrgica, las necesidades de anestésicos no cambian, o en todo caso disminuyen al aumentar el tiempo quirúrgico, así como también disminuyen con el descenso de la temperatura corporal(79).

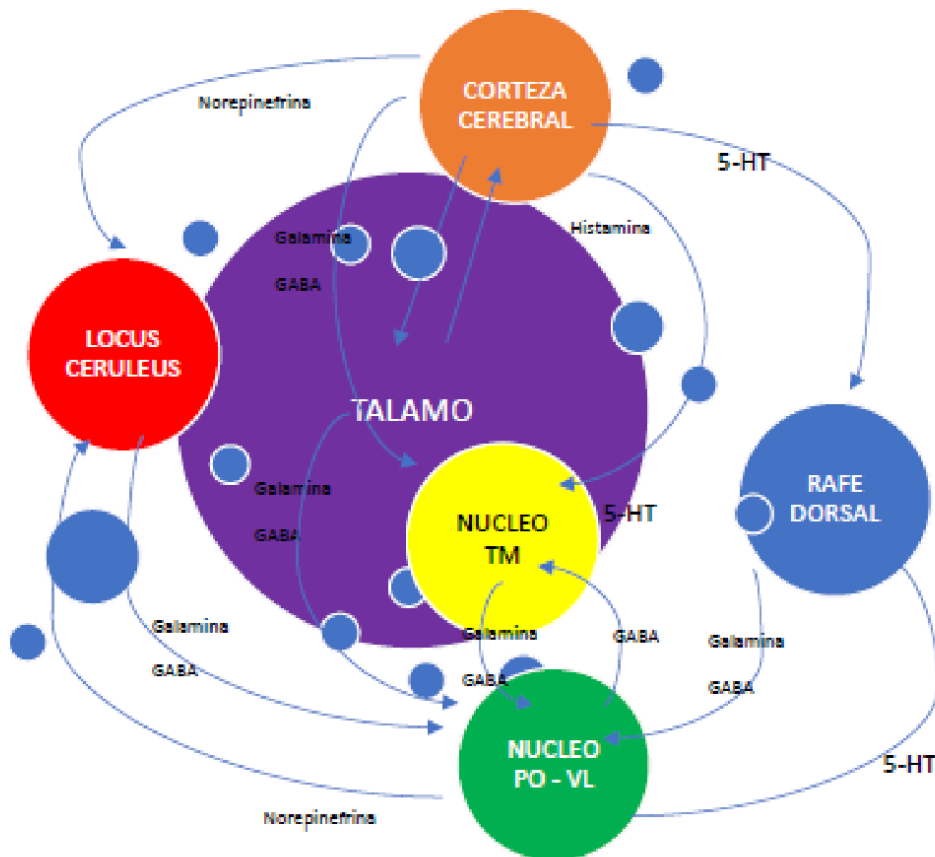
La anestesia general puede ser definida como una depresión reversible del Sistema Nervioso Central (SNC), inducida por drogas que resultan en pérdida de la respuesta y percepción de todos los estímulos externos. Pero no es simplemente un estado donde se bloquean las aferencias, sino que el grado de inhibición de respuestas es variable en diferentes niveles sensoriales. A nivel hipotalámico se ha descrito una especie de mecanismo de switch despertar/sueño(78).

Como podemos observar en la figura No. 3, el núcleo preóptico ventrolateral en el hipotálamo anterior produce sueño, mientras que el núcleo tuberomamilar en el hipotálamo posterior produce un estado de alerta. Estos dos núcleos son mutuamente inhibitorios y reciben influencias de neuronas del hipotálamo lateral, en el ciclo circadiano que es a su vez modulado por la luz, y se encuentra contenido en los núcleos supraquiasmáticos, locus ceruleus y del rafé dorsal. El tálamo y la corteza cerebral mantienen el estado de alerta y la conciencia a través de interacciones complejas y variables de transmisiones sinápticas, así como

también de comunicaciones entre la corteza prefrontal y múltiples áreas corticales y subcorticales que tienen determinadas representaciones de percepción(80).

*Figura 3. Interacciones de los núcleos cerebrales y fenómeno de Switch despertar/sueño.*

*A partir de “Mecanismos Moleculares de la anestesia”. Elaboración propia.*



Las acciones de los anestésicos involucran receptores sensoriales, médula espinal, tallo y corteza cerebral. Estudios relacionados con los mecanismos por los cuales se produce inconciencia bajo anestesia, han descrito que los anestésicos hiperpolarizan las neuronas incrementando la inhibición o disminuyendo la excitación, interactuando con canales iónicos de membrana en puntos clave del cerebro y la médula espinal. El desvanecimiento de la conciencia se produce cuando hay desconexión funcional del complejo posterior parietal, interrumpiendo las redes neuronales talámicas. No obstante, el paciente puede tornarse inmóvil y aun así estar consciente(81). Esto hace más complejo el problema del despertar y memoria intraoperatoria pero cuando ha ocurrido este tipo de despertar, no se ha

descrito dolor, ansiedad o estrés postraumático como en el caso de despertar bajo efecto de bloqueo neuromuscular(28,82).

Los anestésicos generales pueden producir cambios en el flujo sanguíneo cerebral local en distintas regiones como la corteza prefrontal y parietal que están implicadas con la memoria, así mismo se ha observado una reducción de la tasa metabólica de estas regiones(81).

De los procesos supratentoriales, la amnesia es un elemento fundamental en la realización de todo acto anestésico. La inmovilidad es el segundo efecto más importante en una anestesia y es el resultado de las acciones de los anestésicos en la médula espinal. Estas acciones además disminuyen las aferencias supratentoriales y pueden explicar las diferencias encontradas experimentalmente en cabras, aislando circulación y encontrando que cuando se administraba anestesia directamente al cerebro, se requirieron concentraciones mayores que cuando no se aisló la circulación y se administró a la totalidad del cuerpo. Entonces, la inmovilidad es el resultado de la adecuada combinación de efectos anestésicos en el Sistema Nervioso Central y la médula espinal(80).

### **2.3 Técnicas Anestésicas Combinadas**

Existe alguna evidencia de la superioridad de las técnicas combinadas para las cirugías de abdomen superior y cirugía oncológica con relación al pronóstico y manejo del dolor postoperatorio(83); sin embargo, otros estudios se contraponen, mostrando que tal diferencia no existe. Lo interesante de estas técnicas para revisión es que las técnicas neuraxiales producen bloqueo completo de la transmisión del segmento medular donde se aplique el anestésico local y esto produce relajación muscular franca, permitiendo la realización de cirugías abdominales y torácicas, solas o en combinación con anestesia general(84).

Existen varios estudios mostrando estas técnicas y en algunos se omite completamente el bloqueo neuromuscular o solamente se utiliza para la intubación. Existe una fundamentación teórica y clínica para considerar que la relajación muscular observada cuando se realiza un bloqueo neuraxial (subaracnoideo o peridural), con o sin opioides permite la realización de cirugías pélvicas y cuando se combina con la anestesia general con ventilación controlada, también permite de manera adecuada la realización de cirugías de tórax y abdomen superior. Respecto a las fibras diafragmáticas sabemos perfectamente que pueden evidenciarse contracciones incluso en pacientes descerebrados, así como también aún en bloqueos profundos de la placa motora(85). Es decir que para la realización de cirugías torácicas y algunas situaciones de abdomen superior sin BNM, debe considerarse este aspecto.

## **2.4 Uso de los Bloqueadores Neuromusculares en UCI y Emergencias**

El uso de BNM se ha incrementado y se ha extendido a los departamentos de emergencias y en las Unidades de Cuidados intensivos(86). Se han descrito beneficios del uso de BNM en las fases iniciales de Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos, como mejoría en la oxigenación y supervivencia a 90 días, cuando es utilizado durante 48 horas en estos pacientes y disminuye la respuesta inflamatoria asociada a la ventilación mecánica, siempre asociados a sedo analgesia(87). Estos hallazgos pueden ser sustentados con el hecho de las dificultades para abolir la respiración espontánea y garantizar un buen acople a la ventilación mecánica con la subsecuente garantía de manipular los parámetros de volumen, presión, tiempos y frecuencia. Con estos, se disminuye el esfuerzo respiratorio, así como también el gasto metabólico basal y parece que mejora el pronóstico.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo General**

Comparar, a través de una revisión sistemática de la literatura, los eventos adversos durante el perioperatorio de pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos con anestesia general que incluyó el uso de BNM con respecto a aquellos que no lo utilizaron.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Describir las características personales y clínicas de los pacientes descritos en los estudios incluidos en la Revisión Sistemática.
- Describir el bloqueo neuromuscular residual, el uso de reversión y monitorización de la intensidad del bloqueo neuromuscular en los estudios incluidos en la revisión.
- Comparar eventos adversos en pacientes adultos quirúrgicos anestesiados con y sin BNM, en los estudios incluidos en la RS.

## **4. Métodos**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de los últimos quince años, desde enero de 2004 hasta enero de 2019. Este límite de tiempo se estableció debido a que solo desde el año 2000, con la publicación “Errar es humano” de la OMS se establecieron normas para mejorar el control de la seguridad en salud. En ese sentido, los últimos 15 años probablemente abarcaron la mayor parte de estudio relacionados con la seguridad en el uso de BNM. Por otro lado, la omisión del BNM en la anestesia general es una estrategia reciente y es poco probable que antes de esta fecha se realizaran estudios comparativos.

### **4.1 Tipos de Estudios**

Se incluyeron estudios observacionales y experimentales. Con el fin de lograr una síntesis cuantitativa basada en los estudios de mejor calidad, se dio prioridad a los Ensayos Clínicos Controlados, seguidos de estudios de Cohortes y Casos y Controles.

### **4.2 Tipo de Participantes**

Pacientes adultos (mayores de 18 años) sometidos a cualquier tipo de cirugía bajo anestesia general exceptuando las referidas a continuación. Se excluyeron pacientes con obesidad debido a que el abordaje quirúrgico a esta población requiere condiciones particulares que los hace susceptibles de mayores eventos adversos perioperatorios y que no se pueden adjudicar al uso de BNM. Nos adherimos a la clasificación estándar de obesidad de la OMS dada por el índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>. De igual forma se excluyeron pacientes sometidos a cirugía cardíaca, cirugía obstétrica y pacientes con trauma.

### **4.3 Tipo de Intervención**

Administración de cualquier tipo de bloqueante neuromuscular.

### **4.4 Tipo de Comparación**

No uso de bloqueantes neuromusculares durante la anestesia.

### **4.5 Tipo de Desenlaces**

El desenlace principal para medir es frecuencia de eventos adversos y mortalidad, de manera global y discriminada por: bloqueo neuromuscular residual, despertar intraoperatorio, anafilaxis, complicaciones respiratorias y admisión no planeada en Unidad de Cuidados Intensivos. Todos los eventos adversos reportados por los estudios fueron evaluados a las 24h, 48h, 72h y hasta 30 días postoperatorias.

#### 4.6 Métodos de Búsqueda

La Búsqueda se practicó en las siguientes Bases de Datos:

- MEDLINE (Vía Pubmed):  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)  
<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>
- EMBASE  
<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
- LILACS  
<http://lilacs.bvsalud.org/es/>

Estas bases de datos recopilan la mayor parte de estudios clínicos en la población de interés. Se verificó que no existía una revisión sistemática en curso similar y el protocolo fue registrado en PROSPERO el 30 de mayo de 2019.

A través de Búsqueda manual desde enero hasta mayo de 2019, se identificaron artículos de interés y probables candidatos para la revisión.

Para acceder a la literatura gris se buscaron referencias en las siguientes páginas web: Google académico, Open Grey y Dart Europe.

Finalmente, se buscó en lugares especializados en el reporte de eventos adversos:

- FDA Adverse Event Reporting System: El programa de información y reporte de eventos adversos de la Food and Drug Administration, de Estados Unidos. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>
- Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas de la European Medicines Agency (EMA). URL: <http://www.adrreports.eu/es/search.html>
- Advertencias de seguridad, alertas y retiros de fármacos (o dispositivos médicos) de la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido. URL: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts>.
- Base de Datos de notificaciones de eventos adversos del Departamento de Salud del Gobierno de Australia: URL: <https://www.tga.gov.au>

#### 4.7 Estrategia de Búsqueda

Para la identificación de artículos se utilizaron los términos MESH, Emtree, DecS y sinónimos descritos en la tabla 1.

Tabla No. 1. Palabras de la estrategia de búsqueda.

	<b>Palabras Mesh Y Naturales en Ingles</b>	<b>Palabras Emtree en inglés</b>
<b>Población</b>	Anaesthesia	Anaesthesia
<b>Intervención</b>	Neuromuscular Blocking Agents	Neuromuscular Blocking Agent
<b>Desenlaces</b>	Risk OR Mortality OR Death OR Adverse Effects OR Intraoperative awareness OR Awareness During Anaesthesia OR Awareness, Anaesthesia OR Postoperative complications OR Complications of Anaesthesia OR surgery mortality OR Mortality of Surgery OR Surgical Mortality OR Postoperative Mortality OR Perioperative complications OR Intraoperative complications OR Postanaesthetic complications OR Intraoperative awakening OR Intraoperative Consciousness OR Toxicity OR Complications	risk'/exp OR risk OR 'risk assessment'/exp OR 'risk assessment' OR 'risk evaluation'/exp OR 'risk evaluation' OR 'cause of death'/exp OR 'cause of death' OR 'death'/exp OR death OR 'mortality'/exp OR mortality OR 'anaphylaxis'/exp OR anaphylaxis OR 'allergy'/exp OR allergy OR 'adverse event'/exp OR 'adverse event' OR 'intraoperative awareness'/exp OR 'intraoperative awareness' OR 'postoperative complication'/exp OR 'postoperative complication' OR 'anaesthesia general complications'/exp OR 'anaesthesia general complications' OR 'allergic reactions' OR 'complications of anaesthesia' OR 'surgery mortality'/exp OR 'surgery mortality' OR 'mortality of surgery' OR 'postoperative mortality'/exp OR 'postoperative mortality' OR 'perioperative complications'/exp OR 'perioperative complications' OR 'intraoperative complications'/exp OR

	<b>Palabras Mesh Y Naturales en Inglés</b>	<b>Palabras Emtree en inglés</b>
		'intraoperative complications' OR 'postanaesthetic complications' OR 'intraoperative awakening' OR 'intraoperative consciousness' OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction' OR 'complication'/exp OR complication

Consideramos que el término “anaesthesia” con todos sus sinónimos abarcaría la “P” población objeto de pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia y que el término “Neuromuscular blocking agent” con todos sus sinónimos describía perfectamente la “I” intervención de interés. Para el caso de eventos adversos, señalados como “D” desenlaces, fuimos más amplios en los términos, ya que teníamos la intención de captar la mayoría de los eventos adversos reportados y poder establecer comparaciones. Se utilizó la combinación “P” + “I” + “D”. Se excluyeron los términos de “C” comparación que serían equivalentes a “anestesia general sin bloqueador neuromuscular”, ya que al colocarlos resultaba redundante y surgían comparaciones de técnicas sin anestesia general que no eran objeto de nuestro estudio.

La estrategia de búsqueda para PubMed, fue la siguiente: ("Anaesthesia"[Mesh]) AND (("Neuromuscular Blocking Agents"[Mesh]) AND (Risk OR Mortality OR Death OR Adverse Effects OR Intraoperative awareness OR Awareness During Anaesthesia OR Awareness, Anaesthesia OR Postoperative complications OR Complications of Anaesthesia OR surgery mortality OR Mortality of Surgery OR Surgical Mortality OR Postoperative Mortality OR Perioperative complications OR Intraoperative complications OR Postanesthetic complications OR Intraoperative awakening OR Intraoperative Consciousness OR Toxicity OR Complications)).

Se utilizó Mendeley como gestor bibliográfico. Tres revisores de manera independiente realizaron la búsqueda con el diccionario de términos para cada una de las bases de datos y sitios web. Al completar las 4 Bases de datos (LILACS, EMBASE, PubMed y Cochrane), más los resultados de la búsqueda manual y literatura gris se removieron duplicados.

Una vez identificados los probables artículos, se procedió a evaluar de manera independiente la calidad metodológica y del reporte de los estudios.

#### 4.8 Selección de Estudios

De acuerdo con los términos de la pregunta de investigación tres investigadores (MIM, VPG, JGP) seleccionaron de manera independiente los probables estudios de la revisión. Para esto cada investigador utilizó el gestor bibliográfico Mendeley. Se realizaron dos fases de selección: la primera a partir del título y resumen del estudio; la segunda a partir de la lectura completa del estudio. Posteriormente se realizó una selección por consenso, analizando en detalle los criterios de selección establecidos y el contenido de los artículos. Finalmente, se seleccionaron los estudios de manera agrupada en 2 categorías: experimentales y observacionales. Siempre que hubo diferencias, el experto en revisiones sistemáticas resolvió.

#### 4.9 Extracción y Análisis de Datos

Se aplicó la metodología sugerida por Cochrane para revisiones sistemáticas de intervención y los lineamientos de PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic Reviews and meta-analysis- Transparent Report of Systematics Reviews and meta-analysis)(88). Para gestionar los datos nos apoyamos en Excel. Los análisis cuantitativos se realizaron con software Review Manager 5.

Se extrajo de forma independiente información relacionada con: Autores, año de publicación, financiación del estudio, país de realización, tipo estudio, número de participantes incluidos, número de citas del estudio, características demográficas, perfil de riesgo, comorbilidades, tiempos quirúrgicos, tipo de cirugía, BNM utilizado, dosis y frecuencia de dosis, monitorización del bloqueo neuromuscular y de reversión, así como el esquema de reversión utilizado. Se buscó la frecuencia reportada de bloqueo neuromuscular residual en cada uno de los estudios.

Se utilizaron escalas validadas para valorar la calidad tanto del reporte como de la metodología de los estudios, de acuerdo con su diseño. Esta valoración también se realizó de forma independiente entre los tres investigadores y posteriormente se definió por consenso. Ver tabla 2.

Tabla No. 2. Tipos de escalas para la valoración del reporte y metodológica utilizadas.

<b>Tipo de diseño</b>	<b>Escala de valoración del reporte</b>	<b>Escala de valoración metodológica</b>
Ensayos Clínicos Controlados	CONSORT(89)	Risk of Bias 2 Cochrane
Estudios de Cohortes	STROBE(90)	New Castle-Ottawa(91)

Se registraron los desenlaces de interés con sus respectivas definiciones y medidas, al igual que las medidas de asociación utilizadas para establecer la comparación de interés: usar frente a no usar BNM. Con el soporte de un experto en Revisiones Sistemáticas, se valoró la homogeneidad metodológica de los estudios. La incidencia de eventos adversos en el perioperatorio se consideró desde la inducción anestésica hasta treinta (30) días.

El análisis de los estudios se realizó por separado, se agruparon de acuerdo con el diseño metodológico y los resultados fueron presentados según el estimador de frecuencia apropiado para cada diseño.

La síntesis cualitativa se realizó, considerando la consistencia metodológica de los estudios seleccionados, considerando los ítems cumplidos de CONSORT (25 ítems), STROBE (22 ítems) y New Castle-Ottawa, describiendo el número de estrellas puntuadas en selección (máximo 4), comparabilidad (máximo 2) y desenlace (máximo 2). Para el Riesgo de sesgos la herramienta de Cochrane.

Para la síntesis cuantitativa se consideraron estudios con concordancia metodológica y en las medidas de desenlaces. Como la heterogeneidad ( $I^2$ ) fue superior al 60%, se practicó metanálisis por el método de efectos aleatorios. Se estimó como medida combinada del efecto el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%) y nivel de significancia.

Finalmente, se aplicó el sistema GRADE para medir la calidad de la evidencia encontrada.

Para controlar la confusión proveniente de las diferencias entre los estudios incluidos se evaluaron por triplicado los criterios de selección.

## **5. Consideraciones Éticas**

### **5.1 Riesgo**

Este estudio no representa ningún riesgo, debido a que no involucra contacto con pacientes, ni se planea ningún tipo de intervención. Según la resolución 8430 se clasifica como proyecto sin riesgo. La información requerida para la revisión Sistemática provendrá de artículos publicados. No se accederá a datos personales ni a información que permita la identificación indirecta de las personas. Finalmente, esta tesis no incluye investigación de temas sensibles y consideramos que la información derivada de esta Revisión Sistemática puede beneficiar globalmente a las personas, exponiendo información que pueda ser utilizada para el fortalecimiento de los criterios que se tienen en cuenta para la selección de los

medicamentos en anestesia, así como para el mejoramiento de la calidad de la atención de la salud en el área de cirugía y anestesia.

## **5.2 Conflicto de Intereses**

Ninguno.

## 6. Presupuesto

TÍTULO DEL PROYECTO: ¿DEBERIAMOS USAR RUTINARIAMENTE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EN ANESTESIA? Una Revisión Sistemática de eventos adversos										
PRESUPUESTO GENERAL										
RUBROS									ENTIDADES FINANCIADORAS	
									RECURSOS PROPIOS	
									Dinero	
<b>PERSONAL</b>									\$ 229.327.920,00	
<b>VIAJES</b>									\$ 1.900.000,00	
<b>MATERIALES E INSUMOS</b>									\$ 2.210.000,00	
<b>MATERIAL BIBLIOGRÁFICO</b>									\$ 500.000,00	
<b>EQUIPOS Y SOFTWARE</b>									\$ 7.500.000,00	
<b>TOTAL</b>									<b>\$ 12.110.000,00</b>	
PRESUPUESTO DETALLADO										
PERSONAL									RECURSOS PROPIOS	
Cédula del participante	Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Rol en el proyecto	Tipo de participante	Actividades a realizar en el proyecto	Horas mensuales dedicadas	N° de meses	Valor / Hora	Dinero	
52.425.146	MARIA ISABEL MOSCOTE	ESPECIALIZACION	INVESTIGADOR PRINCIPAL	ESTUDIANTE MAESTRIA	Diseño, ejecución, análisis de resultados, redacción de	60	24	\$ 66.526	\$ 35.797.440	
1034887190	JUAN GUILLERMO PEREZ	MAGISTER	INVESTIGADOR PRINCIPAL	ESTUDIANTE MAESTRIA	Diseño, ejecución, análisis de resultados, redacción de	60	18	\$ 66.526	\$ 71.848.080	
1015407843	VIVIAN PATRICIA GUTIERREZ	PREGRADO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	ESTUDIANTE MAESTRIA	Diseño, ejecución, análisis de resultados, redacción de	60	18	\$ 48.710	\$ 52.606.800	
	RUBEN DARIO MANRIQUE	DOCTORADO	ASESOR	DOCENTE INVESTIGADOR	Asesoría metodológica	10	12	\$ 75.630	\$ 9.075.600	
									\$ 229.327.920	
VIAJES									RECURSOS PROPIOS	
Lugar de origen	Lugar de destino	N° de días	N° de personas	Valor pasaje por persona	Valor estadía por	Justificación			Dinero	
Montería	Medellín	1	1			Reunión con el Asesor			\$ 300.000	
Montería	Bogotá	2	1						\$ 1.000.000	
									\$ 1.900.000	
MATERIALES E INSUMOS									RECURSOS PROPIOS	
Descripción	Cantidad	Valor unitario	Justificación							Dinero
Uso de Bases de Datos	1	\$ 2.000.000	Búsqueda sistemática electrónica							\$ 2.000.000
Papelaría (resma)	2	\$ 10.000	Impresión de algunos artículos							\$ 10.000
Fotocopias	2000	\$ 100	Reproducción de material para investigación							\$ 200.000
									\$ 2.210.000	
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO									RECURSOS PROPIOS	
Descripción	Cantidad	Valor unitario	Justificación							Dinero
Compra de artículos	10	\$ 50.000	necesidad de Valoración para inclusión							\$ 500.000
									\$ 500.000	
EQUIPOS Y SOFTWARE									RECURSOS PROPIOS	
Descripción	Cantidad	Valor unitario	Justificación							En especie
Computadores	3	\$ 2.500.000								\$ 7.500.000
									\$ 7.500.000	

## 7. Cronograma de Actividades

Duración de la ejecución del proyecto en meses	24 meses							
Nombre de la Actividad	Mes							
	3	6	9	12	15	18	21	24
Formulación del proyecto de investigación	X	X	X					
Implementación de metodologías de búsqueda				X				
Selección de estudios					X			
Aplicación de escalas de valoración						X		
Extracción de datos						X	X	
Análisis de resultados						X	X	X
Elaboración de documento final							X	X

## 8. Resultados

### 8.1 Resultados del Proceso de Búsqueda

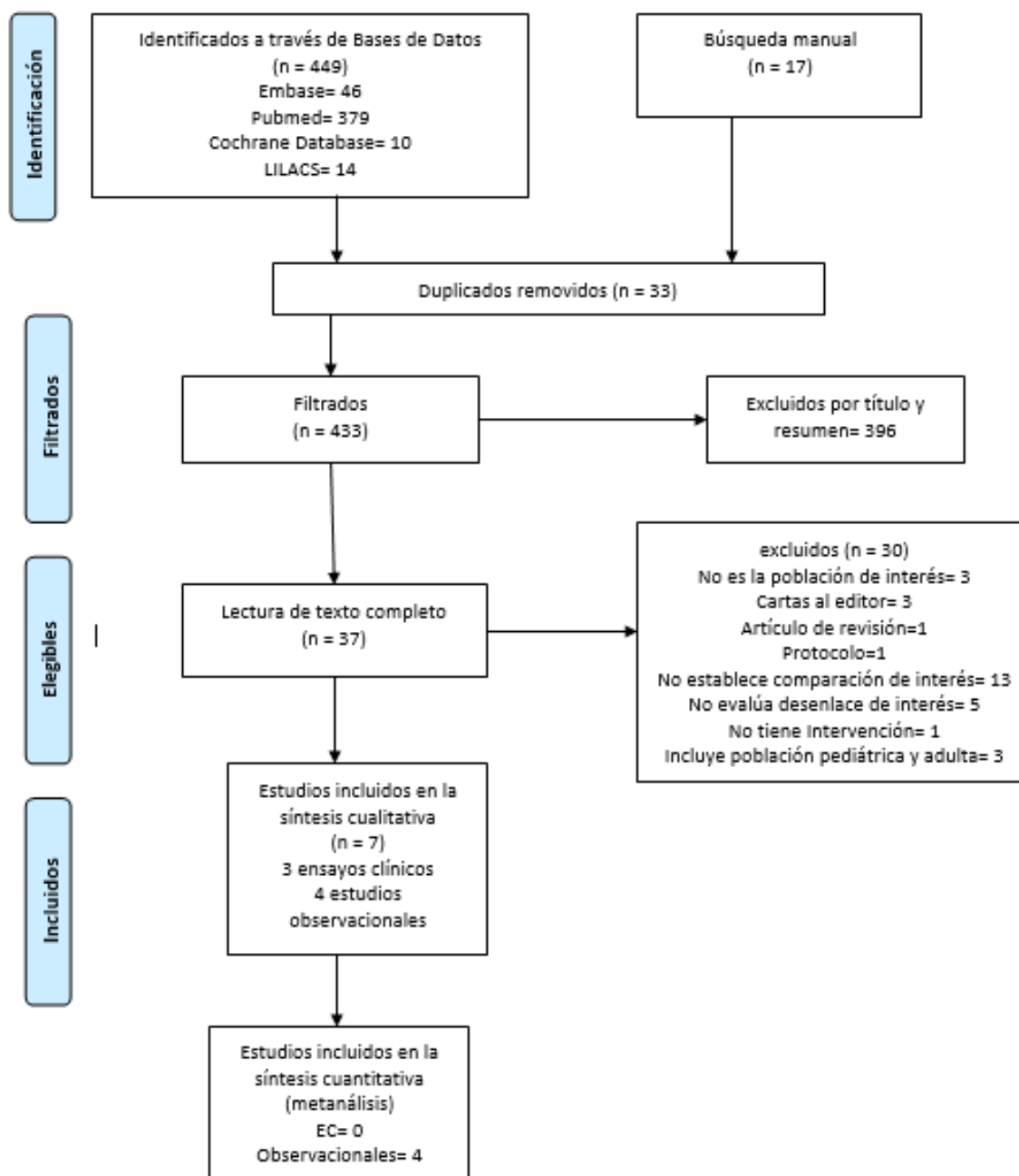
La búsqueda en las bases de datos se realizó el 18 de mayo de 2019, encontrándose un total de 449 resultados; entre febrero y mayo de 2019 se encontraron por búsqueda manual 17 estudios adicionales. En la búsqueda manual se incluyeron estudios revisados en la fase de investigación del tema y estudios derivados de las referencias de artículos conocidos relacionados con la pregunta de investigación. Se identificaron en total 466 estudios. Después de remover duplicados, se obtuvieron 433 estudios.

En tanto la selección de estudios se practicó por fases, durante la primera se consideró título y resumen, obteniéndose un total de 37 estudios potencialmente elegibles. La segunda fase incluyó lectura completa, excluyéndose 27 estudios por carecer de comparación (n=13), no evaluar el desenlace de interés (n=5), no tener la intervención (n=1), no tener la población de interés (n=3), no ser el tipo de publicación esperada (n=5), o incluir tanto población pediátrica como adulta (3).

Resultaron en total 7 estudios que podrían ser incluidos en la revisión, tres de estos estudios identificados como ensayos clínicos y cuatro estudios observacionales. El flujograma PRISMA ilustra el proceso de búsqueda y selección de los estudios incluidos.

La búsqueda de literatura gris no identificó ningún estudio adicional. La búsqueda de tesis de grado en Open Grey y Dart Europe mostró 13 resultados en total. De esos, 11 estudios no eran ensayos clínicos u observacionales y 2 tesis relacionadas con intervención de BNM no tenían la comparación de interés. En las bases de datos de agencias de medicamentos en Estados Unidos, Europa y Australia, la búsqueda se realizó para los medicamentos: rocuronio, vecuronio, cisatracurio, atracurio y succinilcolina. Desde el año 2004 al 2019 se han reportado en total 3647 reacciones adversas, eventos de interés para este estudio.

Figura 4. Flujograma PRISMA



## 8.2 Descripción General de los Estudios Incluidos

Del total de estudios seleccionados, 4 estudios fueron observacionales (Bronsert, Bulka, Kirmeier y Xará), y tres ensayos clínicos (Blobner, Ben-Zhen y Yu-Lan). De estos, uno fue realizado en población estadounidense (Bronsert), otros dos fueron realizados en China (Ben-Zhen, Yu-Lan) y los demás estudios se realizaron en países de Europa.

### 8.2.3. Ensayos Clínicos.

Blobner M, Frick CG, Stäuble RB, Feussner H, Schaller SJ, Unterbuchner C, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surgical Endoscopy*. 2015;29(3):627-36.

Chen B, Tan L, Zhang L, Shang Y. Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMA™? *Journal of Clinical Anaesthesia*. 2013;25(1):32-5.

Yu-Lan L, Ying-Long L, Cheng-Ming X, Xing-Hua L, Zang-Hai W. The effects of neuromuscular blockade on operating conditions during general anaesthesia for spinal surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2014;26(1):45-9.

### 8.2.4. Estudios Observacionales.

Bronsert MR, Henderson WG, Monk TG, Richman JS, Nguyen JD, Sum-Ping JT, et al. Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. *Anaesthesia and Analgesia*. 2017;124(5):1476-83.

CM Bulka, MA Terekhov, BJ Martin, RR Dmochowsky, RM Hayes, JM Eherenfeld. Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology*. 2016;125(4):647-55.

Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;2600(18):1-12.

Xará D, Santos A, Abelha F. Acontecimientos adversos respiratorios en la unidad de cuidados postanestésicos. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2015;51(2):69–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.04.016>.

Tabla No. 3. Características generales de los estudios experimentales incluidos.

<b>Id artículo</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>BNM involucrado</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Participantes</b>	<b>Desenlace y tiempo de seguimiento</b>	<b>Financiación</b>	<b>Número de citas</b>
Blobner 2014	Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO)	Alemania	Rocuronio	Comparar dos regímenes extremos pacientes con parálisis muscular profunda con rocuronio versus pacientes sin parálisis muscular durante colecistectomía laparoscópica.	57	Eventos intraoperatorios hasta las 24 horas	Los autores han recibido honorarios de GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme, Bayer AG, Siemens AG, GE, Rhoen-Klinikum AG, Fresenius SE, Essex, Baxter, Care Fusion	75
Ben-Zhen 2013	Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMATM?	China	Rocuronio	Probar la hipótesis de que el relajante muscular no es necesario en pacientes que sufren cirugía laparoscópica ginecológica con máscara laríngea ProSeal LMA™	120	Condiciones quirúrgicas en el Intraoperatorio	No declarado Departamento de Recursos	41
Yu-Lan 2014	The Effects of Neuromuscular Blockade on Operating Conditions During General Anaesthesia for Spinal Surgery	China	Atracurio	Comparar las condiciones quirúrgicas de la anestesia general con y sin relajantes musculares en pacientes con cirugía de columna.	86	Observer's Assessment of the Alertness/Sedation (OAA/S) score 20 minutos posterior a la extubación	Con el apoyo de una subvención de Gansu provincial Sci. & Tech y el Departamento de Anestesiología, Primer Universidad de Lanzhou, P.R. China.	9

Tabla No. 4. Características generales de los estudios observacionales incluidos.

Id artículo	Título	País	BNM involucrado	Objetivo	Participantes	Desenlace y tiempo de seguimiento	Financiación	Número de citas
Bronsert 2017	Intermediate-Acting Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents and Risk of Postoperative 30-Day Morbidity and Mortality, and Long-term Survival	Estados Unidos	Vecuronio, Cisatracurio y Rocuronio.	Evaluar la relación entre el uso intraoperatorio de BNM y su reversión con inhibidores de la acetilcolinesterasa, y las complicaciones respiratorias a 30 días, complicaciones no respiratorias a 30 días y mortalidad a 30 días	11355	Complicaciones postoperatorias respiratorias a los 30 días	Anaesthesia Patient Safety Foundation (APSF) financiada por Covidien	23
Bulka 2016	Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia	Holanda	Vecuronio, Cisatracurio y Rocuronio.	Investigar si el uso de BNM de acción intermedia durante una cirugía o la falta de reversión del bloqueo se asocian con neumonía postoperatoria	13100	Neumonía postoperatoria a los 30 días	Vanderbilt University, Nashville, Tennessee and Anaesthesia Patient Safety Foundation, Indianapolis, Indiana	67
Kirmeier 2018	Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study	28 países europeos	Succinilcolina, Mivacurio, Atracurio (22,2%), Vecuronio, Rocuronio (57,7%), Cisatracurio, Pancuronio.	Evaluar la hipótesis de que el uso de agentes BNM, la monitorización neuromuscular o la reversión del bloqueo neuromuscular modifica el riesgo de complicaciones pulmonares en el postoperatorio.	22803	Complicaciones respiratorias hasta el día 28 postoperatorio	European Society of Anaesthesiology	15
Xará 2015	Adverse Respiratory Events in a Post-Anaesthesia Care	Portugal	No específica.	Medir la incidencia y los factores determinantes de los acontecimientos	340	Complicaciones respiratorias en el postoperatorio durante la permanencia en la	No declarado	21

	Unit			adversos respiratorios en el postoperatorio en la Unidad de cuidados postanestésicos.		unidad de cuidados postanestésicos		
--	------	--	--	---	--	------------------------------------	--	--

### 8.3. Evaluación de Calidad del Reporte de Estudios Clínicos

La calidad del reporte de los Ensayos Clínicos fue valorada con la lista de chequeo CONSORT y la calidad metodológica con la herramienta de Riesgo de sesgos de Cochrane. La lista de chequeo consort evalúa 37 ítems y subítems a evaluar en 5 apartados: título y resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información.

Solo uno de los estudios tuvo buena calidad de reporte. Puede observarse el resumen de puntuaciones obtenida en la Tabla No. 5.

Tabla No. 5. Evaluación de la calidad del reporte de ensayos clínicos.

Autor	Ítems analizados con Check List Consort						Conclusión
	Título y resumen	Introducción	Métodos	Resultado	Discusión	Otra información	
Blobner, 2014	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 6 de 17 de los elementos solicitados	Reporta 3 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 1 de 3 de los elementos solicitados	Reporta 3 de 3 de los elementos solicitados	Reporta 15 de 37 del total de los elementos solicitados
Ben-Zhen, 2013	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 9 de 17 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 3 de los elementos solicitados	No reporta ningún elemento de los 3 solicitados	Reporta 18 de 37 del total de los elementos solicitados
Yu-Lan, 2014	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 8 de 17 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 1 de 3 de los elementos solicitados	No reporta ningún elemento de los 3 solicitados	Reporta 16 de 37 del total de los elementos solicitados

## 8.4. Evaluación de Sesgos de Estudios Clínicos

Respecto a la calidad metodológica se utilizó la herramienta de Riesgo de Sesgos de Cochrane, la cual tiene cinco dominios que incluyen: proceso de aleatorización, desviaciones derivadas de la intervención, pérdida de datos de desenlace, medición del desenlace y selección de resultados.

Figura 5. Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos.

	Aleatorización	Desviaciones derivadas de la intervención	Pérdida de datos de desenlace	Medición del desenlace	Selección de resultados
1) Ben-Zhen, 2013	+		+		-
2) Blobner, 2014	+	-	+	+	+
3) Yu-Lan, 2014	+	+	+	+	-

En el primer dominio (proceso de aleatorización), los tres estudios tienen bajo riesgo de sesgo. Todos realizaron un proceso de aleatorización con ocultamiento en la asignación. Sin embargo, se evidenciaron algunas inquietudes en la evaluación que merecen ser descritas. En el estudio de Blobner, el índice de masa corporal pareciera mostrar diferencias entre los grupos y no se describe ninguna medida estadística que permita establecer comparabilidad de los grupos. Algo similar ocurre con el estudio de Yu-Lan donde se describe que no hubo diferencias, sin ninguna prueba estadística que lo soporte.

En el segundo dominio se encontró que cada uno de los estudios clasificaba en uno de los tres tipos de riesgos de sesgos (alto, con algunas preocupaciones, y bajo). En el estudio de Blobner la intervención fue abierta para los investigadores. Adicionalmente, en este estudio se observaron desviaciones importantes en la intervención. Al 40% de los participantes aleatorizados en el grupo de no intervención activa se les administró bloqueante neuromuscular según requerimiento del equipo quirúrgico, sin ser adecuadamente corregido en el análisis de los resultados. El estudio de Ben-Zhen 2013, la intervención fue ciega para los participantes y no es claro si también lo fue para los investigadores. En tanto la intervención para este estudio no fue enmascarada, se hace muy probable que fuese abierta para investigadores. Sin embargo, no se muestran mayores co-intervenciones a favor de algún grupo y todos los participantes fueron adherentes a la intervención, que requiriese ajustes o corrección estadística en el análisis de los datos. Según la escala, este estudio se valora como “con algunas preocupaciones de sesgo”. El estudio de Yu-Lan cegó la intervención a participantes e investigadores, y esto se reflejó en un balance de las posibles co-intervenciones entre los dos grupos, sin que se afectaran los desenlaces. Por lo tanto, en este segundo dominio presenta bajo riesgo de sesgo.

En los tres estudios se registraron los desenlaces de todos los participantes aleatorizados inicialmente. De allí que el tercer dominio en la herramienta de sesgo se determinara bajo riesgo de sesgo.

Para los estudios de Blobner y Yu-Lan, el método de medición de los desenlaces fue apropiado. En estos dos estudios no se reporta si los evaluadores de desenlaces estuvieron cegados frente a la intervención, pero por las características de la intervención probablemente sí lo estuvieron. En tanto el conocimiento de la intervención no afecta en gran medida la medición de desenlaces, ambos estudios se clasificaron en el dominio 4 con bajo riesgo de sesgo. No sucedió así para el estudio de Ben-Zhen 2013. En este estudio el desenlace primario fueron las condiciones quirúrgicas. Los autores no describen con detalle los instrumentos utilizados para esta medición. Y adicionalmente, en tanto los desenlaces relacionados con las condiciones quirúrgicas sí pueden estar afectados por el conocimiento de la intervención por parte de los cirujanos, se clasificó este dominio con alto riesgo de sesgo. Ben-Zhen y colaboradores midieron también un desenlace secundario que era de nuestro interés, el tiempo de recuperación de anestesia. Por lo tanto, realizamos la clasificación de riesgo de sesgo para este desenlace en particular. El tiempo de recuperación sí tuvo un método apropiado de medición y el conocimiento de la intervención por parte de los evaluadores del desenlace probablemente no afecta esta medición. En cuanto a este desenlace en particular, el estudio de Ben-Zhen se clasifica con alguna preocupación de sesgo.

En el dominio 5, tanto Ben-Zhen como Yu-Lan no describen un plan de análisis y que fuera realizado antes de abrir el ciego de la intervención, lo que hace que tengan alto riesgo de sesgo. Para el caso de Blobner, se describe que solo la

persona que practicaba la intervención tenía conocimiento de la intervención; por lo que se infiere que quien analiza los datos que era una enfermera entrenada para tal fin, estaba ciega a la misma. Adicionalmente, como los resultados numéricos son utilizados para medidas simples de desenlaces, y para análisis simples, se clasificó con bajo riesgo de sesgo.

En el anexo No. 1 se describe la valoración detallada de cada uno de los 3 estudios con todos los dominios de la herramienta utilizada. (versión de junio de 2019).

### 8.5. Evaluación de la Calidad en Estudios Observacionales

La calidad del reporte en los estudios observaciones fue valorado con la lista de chequeo STROBE y la calidad metodológica se evaluó con el instrumento Newcastle-Ottawa. La lista de chequeo STROBE, tiene 33 ítems y subítems, en 6 apartados: título y resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información. Luego de aplicarla, se clasificaron 3 estudios con alta calidad de reporte (Bronsert; Bulka; Kirmeier) y 1 estudio con baja calidad de reporte (Xará)

Tabla No. 6. Evaluación del reporte estudios observacionales.

Autor	Ítems analizados con Check List Strobe						Conclusión
	Título y resumen	Introducción	Métodos	Resultado	Discusión	Otra información	
Bronsert, 2017	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 9 de 14 de los elementos solicitados	Reporta 7 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 4 de los elementos solicitados	Reporta el único ítem evaluado	De un total de 33 ítems a evaluar, fueron reportados 24
Bulka, 2016	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 11 de 14 de los elementos solicitados	Reporta 7 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 4 de los elementos solicitados	Reporta el único ítem evaluado	De un total de 33 ítems a evaluar, fueron reportados 26
Kirmeier, 2016	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 12 de 14 de los elementos solicitados	Reporta 8 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 4 de los elementos solicitados	Reporta el único ítem evaluado	De un total de 33 ítems a evaluar, fueron reportados 29
Xará, 2014	Reporta 1 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 2 de los elementos solicitados	Reporta 3 de 14 de los elementos solicitados	Reporta 4 de 10 de los elementos solicitados	Reporta 2 de 4 de los elementos solicitados	No Reporta el único ítem evaluado	De un total de 33 ítems a evaluar, fueron reportados 10

De acuerdo con los elementos evaluados a través de la Escala New Castle-Ottawa, podemos decir que solo Kirmeier, incluyó población verdaderamente representativa del promedio de la población de estudio. Para este caso, representativa del continente europeo. En todos los estudios, la selección de la cohorte no expuesta se derivó del mismo grupo de la cohorte expuesta. Los registros de la exposición se obtuvieron a partir de una fuente segura (historia clínica) y Xará, además, entrevista estructurada.

Ningún estudio controló el principal factor de confusión para el desenlace principal. No se puede demostrar que el desenlace de interés no se encontraba presente al inicio del seguimiento. Se controlaron factores como el tipo de medicamento utilizado en la intervención, el sexo, la edad, el peso y la clasificación ASA para la mayoría de los estudios.

La información de desenlaces fue obtenida a partir de reportes clínicos en tres estudios (Bronsert; Bulka; Kirmeier). En todos los casos, con excepción de Xará (que no reporta tiempos de seguimiento), los desenlaces son medidos en un tiempo apropiado según cada tipo. Los estudios de Xará y Bronsert reportan los desenlaces de todos los participantes que iniciaron la observación, distinto a Bulka y Kirmeier, quienes reportan pérdida de información que va desde menos del 1% (Kirmeier) hasta un 5% (Bulka).

Tabla No. 7. Evaluación de calidad de estudios observacionales.

Cohortes	Selección				Comparabilidad	Desenlace			CONCLUSIÓN
	Autor	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Certeza de la exposición		Demostración de que el desenlace de interés no estaba presente al inicio del estudio	Método de medición del desenlace	Tiempo de seguimiento del desenlace para la ocurrencia del evento	
Bronsert, 2017	Algo representativa del promedio de la población de estudio	Derivada del mismo grupo de la cohorte expuesta	Tomado de un registro seguro (historia clínica)	No se describe	El estudio controla por otros factores de confusión distintos al principal	Basado en reportes	Sí	Seguimiento a todos los participantes ingresados en el estudio	Buena calidad
Bulka, 2016	Algo representativa del promedio de	Derivada del mismo grupo	Tomado de un registro seguro	No se describe	El estudio controla por otros factores de	Basado en reportes	Sí	No existe información para el 1% a	Buena calidad

	la población de estudio	de la cohorte y expuesta	(historia clínica)		confusión distintos al principal			5% en algunas variables de los sujetos	
Kirmeier, 2018	Verdaderamente representativa del promedio de la población de estudio	Derivada del mismo grupo de la cohorte y expuesta	Tomado de un registro seguro (historia clínica) y entrevista para algunas variables	No se describe	El estudio controla por otros factores de confusión distintos al principal	Basado en reportes	Sí	No existe información <1% en algunas variables de los sujetos	Buena calidad
Xará, 2014	Algo representativa del promedio de la población de estudio	Derivada del mismo grupo de la cohorte y expuesta	Entrevista estructurada	No se describe	El estudio controla por otros factores de confusión distintos al principal	No se describe	No. No se reporta el tiempo de seguimiento	Seguimiento a todos los participantes ingresados en el estudio	Pobre calidad

## 8.6 Síntesis Cualitativa

Considerando la calidad de los estudios y la escasa información, decidimos tomar toda la información posible de manera que resulten en la mayor evidencia disponible. Tomamos los 7 estudios seleccionados para cumplir con nuestro objeto de descripción de la población, uso de monitorización y reversión, y finalmente, comparación de frecuencia de eventos adversos.

## 8.7. Características Demográficas de la Población en los Estudios

Considerando la información en los estudios experimentales, el total de la población para estos estudios fue de 47598 pacientes, la edad promedio en los dos estudios que la reportan fue de 44,9 años. En el estudio de Yu Lan, la mayoría hombres, Blobner incluyó un 70% de mujeres y Ben-Zhen solo incluyó mujeres (Cirugía ginecológica). Dos de los ensayos clínicos fueron realizados en pacientes con un peso promedio de 60,1 kg; no se describe en estos la altura o el IMC de los pacientes. Los tres ensayos clínicos incluyeron pacientes ASA 1 o 2. El tipo de cirugía fue diferente en cada estudio, con una duración promedio agrupando los tres estudios de 88,3 minutos.

Tabla No. 8. Características de la población en los ensayos clínicos incluidos.

Autor	País	Edad	Sexo	IMC	Clasificación ASA	Tipo de cirugía	Duración de cirugía
Blobner	Alemania	No describe.	Masculino: 30%.	Media: 25,2.	ASA 1: 54%; ASA 2: 46%; ASA 3: 0%.	Colecistectomía laparoscópica.	Tiempo desde la incisión a la sutura: 67,6min.
Ben-Zhen	China	43,5 años.	Masculino: 0%.	Media del peso: 58Kg.	ASA 1 o 2.	Cirugía ginecológica laparoscópica.	66,7 min.
Yu-Lan	China	46,3 años.	Masculino: 58,1%.	Media del peso: 62,2Kg.	ASA 1 o 2.	Cirugía ortopédica de columna.	130,6 min.

Para el caso de estudios de cohortes, encontramos la información que se resume en la Tabla 9.

Tabla No. 9. Características de la población en los estudios observacionales incluidos.

Autor	Población	Población incluida en el pareamiento o por puntaje de propensión	Edad	Sexo	IMC	Clasificación ASA	Tipo de cirugía	Duración de cirugía
Bronser	Estados Unidos: 5 hospitales veteranos, 2003 a 2008.	4142	Media: 57,8 años (DE: 13,6 años).	Masculino: 91,6%.	Normal: 22,4%; Sobrepeso: 44,8%; Obesidad Clase I: 1,6%.	ASA 1: 3,8%; ASA 2: 35,8%; ASA 3: 52,7%; ASA 4: 7,6%; ASA 5: 0,1%.	Cirugía general: 22,5%; neurocirugía: 4,0%; ortopédica: 34,9%; torácica: 1,5%; urológica: 9,2%; vascular periférica: 10,5%.	Media de tiempo quirúrgico (DE): 1,8h (1,1h) grupo expuesto; 2h (1,4h) grupo no expuesto.
Bulka	Holanda: 1 hospital, 2005 a 2013.	2910	Media: 54 años (DE: 15 años).	Masculino: 37,1%.	Mediana: 27,8 grupo expuesto y 27,9 grupo control.	Mediana (RIC): 2(2-3).	No describe.	Mediana de tiempo programado para la cirugía (RIC): 150 minutos (90-180)

								grupo expuesto; 120 (90-180) grupo no expuesto.
Kirmeier	Europa: 28 países, 211 hospitales, 2014 a 2015.	4550. Sin embargo, los datos de edad, sexo, IMC y clasificación ASA son para el grupo expuesto sin hacer apareamiento o por puntaje de propensión (total: 17150 personas).	Media (DE): 55 años (17 años) en el grupo expuesto.	Masculino: 45,8% en el grupo expuesto.	Normal: 36,9%; Sobrepeso 34,9%; Obesidad Clase I: 25,8%. (En el grupo expuesto)	ASA 1: 22,5%; ASA 2: 50,7%; ASA 3: 24,8%; ASA 4: 1,9%; ASA 5: 0,1%.	Intratorácica cerrada: 1,8%; intratorácica abierta: 2,4%; abdominal abierta: 21,4%; abdominal cerrada: 24,0%; cabeza y cuello: 19,1%; craneotomía: 1,9%; periférica y otras: 29,4%.	<2h: 67%.
Xará	Portugal: 1 hospital, mayo 2011.	Nota: la comparación de los grupos no se realiza teniendo en cuenta la intervención (BNM) sino el desenlace. No se realiza apareamiento por puntaje de propensión.	Mediana (RIC): 57 años (44-69 años).	Masculino: 42,9%.	Mediana (RIC): 26 (23-31).	ASA 1 o 2: 81,5%; ASA 3 o 4: 18,5%.	Intraabdominal: 36,2%; musculoesquelética: 52,6%; cabeza y cuello: 11,2%.	No discrimina en el total de población, o según grupo expuesto/no expuesto.

La distribución de las personas según la clasificación ASA fue variable en cada estudio, no estando limitada a una categoría en particular: Xará, así como todos los ensayos clínicos, incluyeron en su mayoría personas con clasificación ASA 1 o 2; Kirmeier describe 50,2% de la población como ASA 2; Bulka describe una mediana de 2 para la clasificación ASA; y Bronsert tiene en su población 61,4% de personas con clasificación ASA 3. Los estudios de Bronsert y Kirmeier reportan la mayoría de la población con sobrepeso.

## 8.8. Evaluación del BNM Residual, Uso de Reversión y Monitorización de la Intensidad de BNM

A pesar de que la reversión y la monitorización del bloqueo neuromuscular son medidas recomendadas cuando se utilizan BNM, su uso es inferior al 80% y 50% respectivamente en los estudios que reportaron esta información. Respecto a la incidencia de bloqueo neuromuscular residual, solo un estudio lo reportó. Blobner reporta 0% en 25 pacientes. Esto último coincide con datos reportados previamente por otros autores.

Tabla No. 10. Reversión de bloqueo neuromuscular utilizada en los estudios.

Estudio	Régimen de reversión	Monitorización	Bloqueo neuromuscular residual
Ben-Zhen	Ninguna	Parámetros clínicos	No reporta
Blobner	En el grupo con BNM Profundo se usó sugammadex 4mg/Kg y en el grupo sin BNM en quienes se usó rocuronio "de rescate" se usaron 40 µg/Kg de neostigmina en 100% de los pacientes	100% de los pacientes	0%
Yu-Lan	40 a 50 µg/Kg de neostigmina si el TOF <0,9	Cuantitativa en 100% de los pacientes	No reporta
Bronsert	Se utilizó neostigmina en 78,4% de los pacientes	No reporta	No reporta
Bulka	Neostigmina	No reporta	No reporta
Kirmeier	54.9% de los pacientes	Cuantitativa en 42.2% de los pacientes	No reporta
Xará	Reversión con neostigmina 43,2%	Cuantitativa en 17,7%	No reporta

### 8.9. Desenlaces de los Estudios Incluidos

Eventos adversos en pacientes anestesiados con y sin BNM, en los estudios incluidos en la RS.

En los tres ensayos clínicos la comparación de interés, anestesia con BNM y sin BNM está orientada a condiciones quirúrgicas (Ben-Zhen Chen 2013, Blobner 2014, Yu-Lan Li 2014), de los cuales uno de los estudios (Ben-Zhen Chen) no reporta el contenido o el instrumento utilizado para valorarlas. No existe un consenso de lo que serían excelentes o pobres condiciones quirúrgicas, por lo

cual es complejo agrupar la información. En total los estudios clínicos ingresaron a 263 participantes.

Blobner evalúa los desenlaces a 24h luego de la cirugía; Ben-Zhen no establece un tiempo de seguimiento específico, sino que es variable según el tiempo que tarde una persona en salir de la sala de cirugía a la sala de recuperación; por último, el estudio de Yu-Lan realiza la última observación luego de 20 minutos del momento de extubación del participante.

Los tres ensayos clínicos fueron realizados con un único específico de cirugía (colecistectomía laparoscópica, Blobner; cirugía ginecológica laparoscópica, Ben-Zhen; Cirugía ortopédica de columna, Yu-Lan). Dos de los ensayos clínicos fueron realizados con rocuronio (Blobner y Ben-Zhen) y uno con atracurio (Yu-Lan) como intervención.

Respecto a los desenlaces de interés de la presente revisión, en el estudio de Blobner se describe y grafica la disminución de 3 medidas pulmonares en el postoperatorio, cuando se compara con las medidas preanestésicas y son la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y el flujo espiratorio pico (FEP), los cuales no mejoraron en las 24h en el postoperatorio. Cabe mencionar que 35 de 50 pacientes recibieron alguna dosis de rocuronio y todos fueron sometidos a cirugía de abdomen superior, colecistectomía laparoscópica.

Tabla No. 11. Desenlaces en los ensayos clínicos incluidos.

Estudio	Desenlace principal	Resultado del desenlace principal	Otros desenlaces de interés	Resultado de la comparación de interés
Ben-Zhen Chen 2013	Condiciones quirúrgicas +	Sin diferencia significativa al comparar ambos grupos	Tiempo de recuperación++	4,5 min $\pm$ 2,6 min para el grupo sin BNM vs 10,3 min $\pm$ 4,2 min para el grupo con BNM (p<0,01)
Blobner 2014	Condiciones quirúrgicas según Escala Visual Análoga (EVA) realizada por el cirujano y el anestesiólogo por separado.*	EVA para el cirujano fue mejor puntuada en el grupo con BNM  EVA para el anestesiólogo sin diferencia significativa en los grupos	Función pulmonar preanestésica y postoperatoria	Disminución de la CVF en 1,1 L (0,8L–1,4L) en comparación con los valores preoperatorios p<0,001. Disminución de la VEF <sub>1</sub> en 1,0 L (0,8L–1,2L) respecto a los valores basales. Disminución del
	Número de eventos intraoperatorios* <sub>1</sub>	12/25 en el grupo sin BNM vs. 1/25		

		grupo con BNM profundo		FEP en 2,1 L/s (1,6-2,5) respecto a los valores basales.
Yu-Lan Li 2014	Condiciones quirúrgicas ~	Sin diferencia en los grupos	Tiempo de extubación**	13.95 min ± 3.41 min en el grupo sin BNM vs. 16.72 min ± 3.67 min en el grupo con BNM (p=0.001).

+ Valoradas por el ginecólogo con un cuestionario simple ciego y con el registro de presiones de sellado de la vía aérea, flujo y presiones en vía aérea.

++ Medido desde el fin de neumoperitoneo hasta la remoción del dispositivo de la vía aérea.

\* Medidas por Escala Visual Análoga para el Cirujano y el anestesiólogo (ambos ciegos para la intervención).

\*<sub>1</sub> Definidos como movimientos de diafragma o musculatura abdominal, desacople de la ventilación mecánica o tos.

~ Evaluadas por el cirujano con una escala predefinida (ciego para la intervención) y por presiones de vía aérea.

\*\* Tiempo en el cual se cumplieron criterios de extubación TOF >0.9, BIS>70, frecuencia respiratoria >12/min, y SpO<sub>2</sub>>90% con respiración espontánea.

Tabla No. 12. Desenlaces en los estudios observacionales incluidos.

Id estudio	Desenlace principal	Resultado	Otros desenlaces	Resultados de la comparación de interés
Bronsert	Complicaciones respiratorias	OR=1,63; IC 95%: 0,88-3,03.	Secundarios: complicaciones no respiratorias y mortalidad a 30 días y mortalidad a largo plazo.	Complicaciones no respiratorias: OR=1,06 (IC 95%: 0,75-1,49). Mortalidad a 30 días: OR=0,95 (IC 95%: 0,41-2,22). Mortalidad a largo plazo: OR=0,98 (IC 95%: 0,81-1,18).
Bulka	Incidencia de neumonía	Tasa de incidencia 9:10.000 personas-días a riesgo en el grupo BNM vs 5,22:10.000 personas-días a riesgo en el grupo sin BNM.	Razón de incidencia de riesgos (IRR)	IRR = 1,79 (IC 95%: 1,08-3,07).
Kirmeier	Incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias	OR = 1,86 (IC 95%: 1,53-2,26).	-	-
Xará	Acontecimientos adversos respiratorios (AAR)	13% en grupo BNM vs. 5% en grupo sin BNM.	AAR en pacientes con bloqueo neuromuscular residual vs.	46% en grupo BNMR vs. 11% en grupo sin BNMR.

			pacientes sin bloqueo neuromuscular residual.	
--	--	--	---	--

En los estudios observacionales encontramos a las complicaciones respiratorias como un desenlace común; no obstante, su definición varía entre los estudios. Bronsert especifica al menos uno de estos tres: incapacidad de retirar la ventilación mecánica en las siguientes 48 h postoperatorias, reintubación dentro de los 30 d de postoperatorio y neumonía a los 30 días. Bulka considera a neumonía en el postoperatorio hasta 30 días. Kirmeier clasifica según la severidad a las complicaciones respiratorias, en una de las categorías que denomina potencial infección considera los criterios clínicos y paraclínicos para el diagnóstico de neumonía como son fiebre, leucocitosis o leucopenia, hallazgo de consolidación radiológica, prueba en esputo positiva.

Todos los estudios incluyeron BNM de acción intermedia, que son los más utilizados (vecuronio, cisatracurio, rocuronio). En uno de los estudios (Bronsert 2017) se incluyó a pacientes que recibieron BNM despolarizante para intubación, succinilcolina en el grupo sin BNM, por considerarlo de riesgo similar a no recibir ningún BNM. Kirmeier 2018 incluyó todos los tipos de BNM.

En cuanto al uso de bloqueantes neuromusculares en los estudios observacionales, los estudios de Bronsert y Bulka evaluaron como factor de exposición el vecuronio, cisatracurio y rocuronio. Sin embargo, el estudio de Bronsert incluye en el grupo comparador a quienes no recibieron bloqueantes neuromusculares, exceptuando la succinilcolina. Dado que este último medicamento tiene una vida media corta, no se incluyó como exposición. El estudio de Kirmeier incluyó en su análisis a todos los tipos de bloqueantes neuromusculares como factores de exposición, siendo en su mayoría rocuronio (57,7%) seguido por atracurio (22,2%). El estudio Xará no discriminó el tipo de BNM.

En cuanto al tiempo de seguimiento de los desenlaces, los estudios observacionales realizados por Bronsert, Bulka y Kirmeier utilizaron una ventana de 30 días aproximadamente. Por su parte Xará no describe un tiempo específico de seguimiento luego de la administración de anestesia. Para los ensayos clínicos, el tiempo de seguimiento fue más corto.

Al resumir los desenlaces de interés, encontramos datos del evento y comparación de interés para complicaciones respiratorias y despertar intraoperatorio. En la tabla 13 se describen todos los desenlaces de interés y los estudios que los reportaron.

Tabla No. 13. Desenlaces de interés reportados por los estudios incluidos.

Desenlace objeto de la revisión	Estudios incluidos
Bloqueo Neuromuscular Residual en los estudios de la revisión	Reporte de las agencias de medicamentos
Monitorización del Bloqueo Neuromuscular En los estudios de la revisión	Ben-Zhen, Blobner, Kirmeier, Xará, Yu-Lan
Despertar intraoperatorio	Ningún estudio
Anafilaxis	Reporte de las agencias de medicamentos
Complicaciones Respiratorias	Bulka, Bronsert, Kirmeier, Xará
Mortalidad	Bronsert

En las agencias de medicamentos, encontramos una alta tasa de reporte de todos eventos adversos de interés para la revisión en los últimos 15 años. Los hallazgos se resumen en la Tabla 14.

Tabla No. 14. Reporte de eventos adversos relacionados con el uso de BNM en agencias regulatorias de medicamentos (año 2004 al 2019).

Evento adverso	Agencias Regulatorias de Medicamentos			Total de reportes	Porcentaje del total de reportes
	FAERS*	EudraVigilance**	DAEN***		
Reacción anafiláctica	377	2257	521	3155	86,51
Recuperación tardía de anestesia	39	96	2	137	3,76
Despertar intraoperatorio	5	22	2	29	0,80
Complicaciones respiratorias****	37	132	3	172	4,72
Muerte	36	90	28	154	4,22
<b>TOTAL</b>	<b>494</b>	<b>2597</b>	<b>556</b>	<b>3647</b>	<b>100</b>

\*FDA Adverse Event Reporting System.

\*\* European database of suspected adverse drug reaction reports.

\*\*\*Database of Adverse Event Notifications (Australia).

\*\*\*\*Complicaciones de la intubación endotraqueal, neumonía, edema pulmonar de presión negativa, atelectasia o neumonitis.

Podemos evidenciar que el evento adverso más reportado es la reacción anafiláctica (86,5% de los reportes) y este hallazgo es consistente en las 3 bases de datos. Durante la revisión sistemática no encontramos ningún estudio que compare frecuencia de anafilaxis con el uso y sin el uso de BNM. A este desenlace en frecuencia de reporte, le siguen complicaciones respiratorias (4,72%), muerte (4,2%), recuperación tardía de la anestesia (3,8%) y despertar intraoperatorio (0,8%). No se encontraron resultados en Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).

## **8.10. Síntesis Cuantitativa**

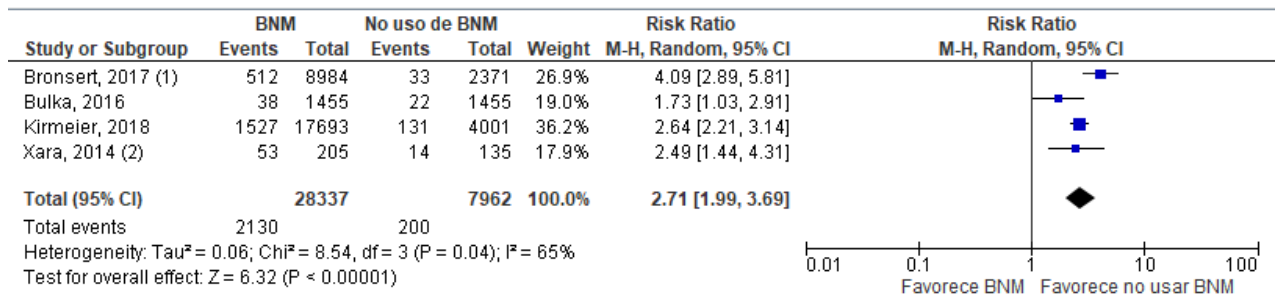
No se encontraron ensayos clínicos controlados que cumplieran con los criterios para responder la pregunta de investigación. Los estudios de cohortes fueron valorados por concordancia de objetivos y medición de desenlaces, así como test de heterogeneidad estadística y se decide realizar un metanálisis exploratorio, el cual se describe a continuación a pesar de la alta heterogeneidad estadística.

### **8.10.1. Complicaciones respiratorias.**

Se consideró a complicaciones respiratorias como desenlace de medidas conjuntas, incluyendo los estudios de Bulka, Bronsert, Kirmeier. Se utilizó como medida RR y efectos aleatorios. La medida de asociación es estadísticamente significativa; sin embargo, la heterogeneidad estadística es alta ( $I^2 = 65\%$ ).

El metanálisis de Complicaciones Respiratorias asociadas al uso de BNM muestra lo siguiente: el efecto de los BNM en las complicaciones respiratorias resulta en incremento de casi el doble de riesgo cuando se utilizan respecto a cuando no se usan en pacientes adultos sometidos a cirugías bajo anestesia general (RR=2,71 con IC 95% 1,99-3,69 y  $p < 0.00001$ ), siendo una asociación estadísticamente significativa.

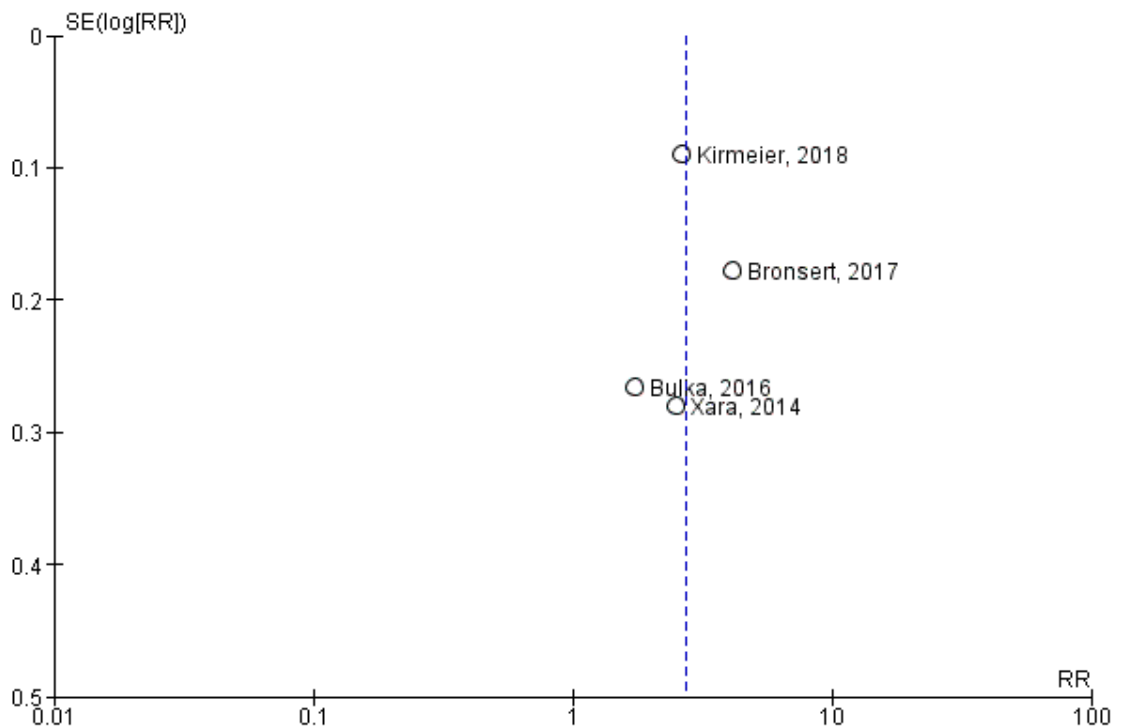
Figura 6. Metanálisis del efecto de BNM en complicaciones respiratorias para estudios observacionales.



**Footnotes**

- (1) Resultados sin pareamiento por puntaje de propensión
- (2) Resultados sin pareamiento por puntaje de propensión

Figura 7. Funnel plot de estudios observacionales.



## 9. Discusión

La presente revisión sistemática fue diseñada con el fin de abordar una pregunta de interés para la práctica clínica, asociada directamente con la seguridad relativa de los BNM en la anestesia. Se evidenció que los estudios disponibles para contestarla son escasos, siendo la principal información recuperada la proveniente de estudios observacionales. Este resultado es común a las revisiones en donde se desea evaluar los efectos adversos de una tecnología en salud.

Adicionalmente, se encontraron ensayos clínicos que abordaron nuestra pregunta PICO (Población, Intervención, Comparación, Desenlaces). Sin embargo, información encontrada en este tipo de estudios no contenía datos de desenlaces de seguridad mayores, como sí lo es la complicación respiratoria y muerte. En los ensayos clínicos identificados se comparan las condiciones quirúrgicas en los grupos con y sin BNM; pero no resultó viable una síntesis cuantitativa, dada la heterogeneidad clínica y estadística de estos. En cuanto a los resultados individuales, es importante resaltar que dos de los tres ensayos clínicos no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre usar y no usar BNM con relación a las condiciones quirúrgicas.

La asociación entre complicaciones y aumento de mortalidad con el uso de BNM ha sido abordada en varios estudios contemporáneos y continúa siendo debatida. La mayoría de los estudios experimentales publicados evalúan el riesgo de usar BNM comparando por un lado la ausencia de monitorización cuantitativa y de reversión del bloqueo neuromuscular, y por otro lado, la adecuada monitorización y reversión farmacológica. Un ejemplo de esta relación la ofrece Kirmeier (autor de POPULAR) y colaboradores. En respuesta a una carta al editor, en la que se cuestionaban los resultados sobre la utilidad de la reversión neuromuscular y la monitorización en la reducción del riesgo de complicaciones respiratorias, el autor de POPULAR suministra información específica de las medidas de asociación. Este describe que la proporción de complicaciones respiratorias se mantiene incluso con varias de las distintas combinaciones de reversión y monitorización, siempre y cuando se utilice BNM en comparación con no utilizarlo(92). Es decir, el riesgo de complicaciones pareciera estar asociado a los BNM, independientemente de que se utilice monitoreo del bloqueo neuromuscular o reversión.

Nuestro estudio no contiene suficiente información para permitir hacer una síntesis cuantitativa de la relación entre los BNM y la reversión del bloqueo neuromuscular, como probable factor protector para la ocurrencia de complicaciones respiratorias. Nos enfocamos en estudiar el riesgo de eventos adversos al usar BNM en comparación con no usarlo.

Es de aclarar que la información obtenida fue insuficiente para analizar todos los eventos adversos de interés con una síntesis cuantitativa. Sin embargo, sí podemos observar una tendencia con relación al efecto global que tienen los BNM en desenlaces de seguridad. Los estudios observacionales incluidos permitieron hacer este análisis. La asociación entre el uso de estos medicamentos con la incidencia de complicaciones respiratorias fue significativamente mayor con relación a no utilizar BNM; esto en el metanálisis exploratorio.

Consideramos que existe evidencia de moderada calidad para responder preguntas relacionadas con el uso de BNM y eventos adversos graves en el postoperatorio, como la mortalidad relacionada con anestesia, las complicaciones respiratorias, despertar intraoperatorio y anafilaxis(27–29). Si partimos de la información obtenida en las principales agencias de fármacos en el mundo, los reportes de eventos adversos relacionados con el uso de BNM son frecuentes, siendo el más reportado la reacción anafiláctica. Al considerar el consumo total reportado de BNM, se puede hacer una aproximación de la frecuencia relativa de ocurrencia de eventos adversos, evaluar su tendencia en el tiempo y establecer comparaciones. Sin embargo, en el presente estudio no encontramos información suficiente en relación con despertar intraoperatorio y anafilaxis, de tal forma que no se pudo establecer comparaciones de riesgo entre usar y no usar BNM para estos desenlaces. Tampoco contamos con datos de la utilización total de BNM en los países consultados.

La mayor información disponible en los estudios incluidos de esta revisión está relacionada con complicaciones respiratorias. Esto puede obedecer a la creciente preocupación que existe acerca del efecto de los BNM sobre la función pulmonar.

En la definición del término “complicaciones respiratorias” existen diferencias en la literatura. Sin embargo, en términos generales la reintubación, la neumonía y la falla en extubación son comunes en la mayoría de los estudios y se acepta el término como un desenlace de medidas compuestas(70). Los resultados del metanálisis exploratorio de esta revisión, con los datos de 4 estudios observacionales para complicaciones respiratorias, muestran una mayor incidencia de estos eventos en el postoperatorio de pacientes que recibieron BNM. Ahora bien, al discriminar el desenlace neumonía y reintubación de manera independiente, observamos que también existen diferencias significativas al comparar el uso y no uso de BNM; mostrando asociación de riesgo entre el BNM para los eventos mencionados.

Llama la atención que los reportes de complicaciones respiratorias, relacionadas con el uso de BNM y emitidos por las agencias regulatorias de medicamentos, tienen una frecuencia similar a los reportes de mortalidad y recuperación tardía de la anestesia reportados por estos mismos medicamentos.

Las complicaciones respiratorias postoperatorias están relacionadas con un cuarto de las muertes que ocurren en los 6 días siguientes a la cirugía. Toledo y

colaboradores encontraron un incremento de 5,7 veces el riesgo de mortalidad en pacientes con complicaciones respiratorias postoperatorias en comparación con aquellos sin complicaciones pulmonares(71). Se ha determinado que la identificación de predictores tempranos de riesgo de complicaciones respiratorias en el postoperatorio en términos de supervivencia es más relevante que los factores de riesgo preoperatorios(71,93). La reintubación y la admisión no planeada en UCI son las complicaciones mayores más frecuentes en la Unidad de Cuidados Postanestésicos y en conjunto, todas las complicaciones postoperatorias en recuperación postanestésica representan además el 7,1% de todas las demandas por mala práctica en anestesia y de desenlaces fatales como daño cerebral y muerte(72).

Varios estudios son consistentes en demostrar que la mayor incidencia de complicaciones respiratorias sucede en pacientes con clasificación ASA mayor o igual a 3(94). A priori, se podría sugerir que la presencia de comorbilidades múltiples, descompensadas y el riesgo de muerte por causa quirúrgica (que caracterizan las clasificaciones superiores a ASA 3) representan un sustrato suficiente para mortalidad. Sin embargo, no debe descartarse la participación de otros factores, como el uso de BNM y neostigmina (fármaco de reversión del bloqueo neuromuscular) en el incremento de riesgo de muerte. Justamente en estos pacientes, con riesgo quirúrgico incrementado, tiende a ser más utilizada la parálisis muscular, con el fin de disminuir el suministro de anestésicos generales y mantener estabilidad hemodinámica intraoperatoria. Esto es un mecanismo válido también para explicar la mayor ocurrencia de despertar intraoperatorio en pacientes con riesgo anestésico alto. Puede entonces ser un factor de confusión para la asociación evaluada en este trabajo.

Dentro de las fortalezas de esta revisión cabe resaltar la búsqueda en el mayor número de fuentes sin restricción de idiomas, procurando la mayor captación de estudios relacionados con la pregunta de interés, tanto en las bases de datos como manual. Además, consideramos diferentes tipos de estudios como fuentes de información respetando las diferencias de diseño metodológico en la síntesis. La valoración final para el análisis de los estudios, a partir del consenso entre más de dos evaluadores, permitió establecer la mejor categorización posible dentro de cada aspecto de los instrumentos de medición utilizados. Seguimos el rigor metodológico de una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Es una debilidad de esta revisión, el pequeño número de publicaciones encontradas que no permitió la realización de análisis estadístico más profundo, como tampoco la realización de análisis de sensibilidad para identificar posibles factores de confusión, relacionados con las complicaciones asociadas a los BNM. En este mismo sentido, si bien la información es válida para gran parte de la población susceptible de ser sometida a cirugía, los resultados de esta revisión no son generalizables. Pudieran, por ejemplo, existir características raciales que favorezcan una mayor ocurrencia de eventos adversos en las poblaciones estudiadas.

Los resultados exploratorios de nuestro metanálisis de estudios observacionales no son concluyentes ni demuestran causalidad. Si bien la magnitud del efecto encontrada pareciera indicar que existe mayor riesgo de complicaciones con el uso de BNM, se debe tener en cuenta el tipo de estudios a partir de los cuales se realizó la síntesis cuantitativa y la calidad metodológica de los mismos. La calidad metodológica de los estudios incluidos en el metanálisis de complicaciones respiratorias goza de buena calidad, pero comparten con los demás estudios observacionales los sesgos propios de estos diseños. Como punto a favor se encuentra que los estudios de tipo observacionales presentan mayor utilidad para la evaluación de eventos adversos a las tecnologías en salud(95). Aun así, es necesario realizar otros tipos de estudios para evaluar el riesgo de los BNM en los desenlaces quirúrgicos. Los ensayos clínicos ofrecen esta opción al permitir controlar la intervención con BNM, e incluir como desenlaces las complicaciones respiratorias y muerte. Adicionalmente es importante controlar en futuros estudios factores como la edad, la clasificación ASA, el tipo de cirugía y el tiempo quirúrgico.

VARIABLES como el tipo de cirugía, la zona geográfica, las características demográficas y el uso de reversión aún están por evaluarse. Estos elementos deben tenerse en cuenta al momento de plantear un estudio cuyo objetivo sea determinar una asociación con mayor precisión.

La utilización de modelos predictivos para prevenir complicaciones graves y mortalidad perioperatoria ha sido promovida por varias organizaciones internacionales(69,96). Por citar un ejemplo, la desaturación menor a 90% en los siguientes 5 minutos postextubación es uno de los predictores del perioperatorio adicionados recientemente en la escala SPORC-2 (Score for the Prediction of Postoperative Respiratory Complications)(73). Si bien esta escala no tiene en cuenta factores relacionados con los medicamentos utilizados en anestesia, resulta necesario el diseño de investigaciones con un mayor nivel de evidencia para esclarecer el tipo de riesgo que representa el uso de BNM en la incidencia de desenlaces como la desaturación temprana postextubación. En un futuro, los modelos que buscan la seguridad en el paciente pudieran incluir factores como el que aquí se comenta y ayudar a modular y direccionar las intervenciones.

## **10. Conclusiones**

- Existe evidencia proveniente de estudios observacionales que sugiere asociación positiva entre el uso de BNM con la incidencia de complicaciones respiratorias.

- La información relacionada con la seguridad de los medicamentos cuenta con adecuados mecanismos de reporte en las agencias regulatorias de medicamentos a nivel mundial. Esta debe ser de utilidad y complementaria para la construcción de algoritmos de toma de decisiones en población quirúrgica.
- Es importante diseñar ensayos clínicos para evaluar el efecto de los BNM en desenlaces mayores, como lo son las complicaciones respiratorias, despertar intraoperatorio y muerte.
- Factores de confusión, como el tipo de cirugía, otros anestésicos utilizados durante el procedimiento y riesgo quirúrgico deben estudiarse más detenidamente como potenciales modificadores del efecto.

### Referencias

1. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Annals of surgery*. 1954;140(1):2-35.
2. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans H, Touw P, et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2001;56(February):1141-53.
3. Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Middle East journal of anesthesiology*. 1998;14(5):341-73.
4. Donati F. Cost-benefit analysis of neuromuscular blocking agents. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1994;41(5 II):R3-7.
5. Brull SJ, Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring. *Anesthesiology*. 2017;126(1):173-90.
6. Brull SJ, Naguib M, Miller RD. Residual neuromuscular block: Rediscovering the obvious. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;107(1):11-4.
7. Beny K, Piriou V, Dussart C, Hénaine R, Aulagner G, Armoiry X. Impact du sugammadex sur les consommations de curares: étude pharmaco-épidémiologique multicentrique dans les centres hospitalo-universitaires et hôpitaux d'instructions des armées français. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013;32(12):838-43.
8. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular

- blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Bmj*. 2012;345(oct15 5):e6329-e6329.
9. Ortega A, Sarobe C, Giráldez J, Iribarren MJ. Cost analysis of neuromuscular blocking agents in the operating room: Cisatracurium, atracurium, vecuronium and rocuronium. *Pharmacy World and Science*. 2000;22(3):82-7.
  10. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2009;64(SUPPL. 1):10-21.
  11. Kurata J, Hemmings HC. Memory and awareness in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(July):i1-3.
  12. Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH a JM, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102(2):257-68; quiz 491-2.
  13. Kollmann-Camaiora A, Alsina E, Domínguez A, del Blanco B, Yepes MJ, Guerrero JL, et al. Protocolo clínico asistencial de manejo de la hipertermia maligna. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. 2017;64(1):32-40.
  14. Grabitz SD, Rajaratnam N, Changani K, Thevathasan T, Teja BJ, Deng H, et al. The Effects of Postoperative Residual Neuromuscular Blockade on Hospital Costs and Intensive Care Unit Admission. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128(6):1129-36.
  15. Baete S, Vercruyssen G, Laenen MV, De Vooght P, Van Melkebeek J, Dylst D, et al. The effect of deep versus moderate neuromuscular block on surgical conditions and postoperative respiratory function in bariatric laparoscopic surgery: A randomized, double blind clinical trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;124(5):1469-75.
  16. Bronsart MR, Henderson WG, Monk TG, Richman JS, Nguyen JD, Sum-Ping JT, et al. Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;124(5):1476-83.
  17. Lagasse RS. Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1609-17.
  18. World Health Organization I. La cirugía segura salva vidas. 2008; Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70083/WHO\\_IER\\_PSP\\_2008.05\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70083/WHO_IER_PSP_2008.05_spa.pdf?sequence=1)

19. Alkire BC, Raykar NP, Shrime MG, Weiser TG, Bickler SW, Rose JA, et al. Global access to surgical care: A modelling study. *The Lancet Global Health*. 2015;3(6):e316-23.
20. Watters DA, Hollands MJ, Gruen RL, Maoate K, Perndt H, McDougall RJ, et al. Perioperative mortality rate (POMR): A global indicator of access to safe surgery and anaesthesia. *World Journal of Surgery*. 2015;39(4):856-64.
21. Ahiskalioglu A, Ince I, Ahiskalioglu EO, Oral A, Aksoy M, Yiğiter M, et al. Is Neuromuscular Blocker Necessary in Pediatric Patients Undergoing Laparoscopic Inguinal Hernia Repair with Percutaneous Internal Ring Suturing? *European Journal of Pediatric Surgery*. 2017;27(3):263-8.
22. Gueret G, Rossignol B, Kiss G, Wagnier JP, Spielman S, Arvieux CC, et al. Is Muscle Relaxant Necessary for Cardiac Surgery? *Anesthesia and Analgesia*. 2004;99:1330-3.
23. Ambrogi MC, Fanucchi O, Korasidis S, Davini F, Gemignani R, Guarracino F, et al. Nonintubated thoracoscopic pulmonary nodule resection under spontaneous breathing anesthesia with laryngeal mask. *Innovations (Philadelphia, Pa)*. 2014;9(4):276-80.
24. Koo B-W, Jung K-W, Oh A-Y, Kim E-Y, Na H-S, Choi E-S, et al. Is neuromuscular blocker needed in children undergoing inguinal herniorrhaphy? *Medicine*. 2017;96(26):e7259-e7259.
25. Lundström Lars H, Strande S, Müller Ann M, Wetterslev J. Use versus avoidance of neuromuscular blocking agent for improving conditions during tracheal intubation or direct laryngoscopy in adults and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;Volume|(7).
26. Jain RA, Shetty AN, Oak SP, Wajekar AS, Garasia MB. Effects of avoiding neuromuscular blocking agents during maintenance of anaesthesia on recovery characteristics in patients undergoing craniotomy for supratentorial lesions: A randomised controlled study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2017;61(1):42-7.
27. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;2600(18):1-12.
28. Pandit J. NAP5: Accidental awareness during general anaesthesia in the United Kingdom and Ireland. 2014;(September).
29. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and

clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):159-71.

30. Smith CR, Lisa MPH, Simon P, Ma F, Wu J. Canadian physicians' knowledge and counseling practices related to antibiotic use and antimicrobial resistance. *Canadian Family Physician*. 2017;63:e526-35.
31. Saito S, Mukohara K, Miyata Y. Chronological Changes in Japanese Physicians' Attitude and Behavior Concerning Relationships with Pharmaceutical Representatives: A Qualitative Study. *Plos one*. 2014;9(9):1-7.
32. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;107(1):130-7.
33. Debaene B, Plaud B, Dilly M, Donati F, Ph D. Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1042-8.
34. Griffith H, Johnson G. The use of curare in General Anesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1942;3:418-20.
35. Thesleff S. The pharmacological properties of succinylcholine iodide; with particular reference to its clinical use as a muscular relaxant. *Acta Physiologica Scand*. 10 de septiembre de 1952;26(2-3):103-29.
36. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD002788.
37. Tran DTT, Newton Ethan K, Mount Victoria AH, Lee Jacques S, Wells George A, Perry Jeffrey J. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(10).
38. Ali HH, Savarese JJ, Embree PB, Basta SJ, Stout RG, Bottros LH, et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) infusion: comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth*. 1988;61(5):541-6.
39. Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Kanazi GE, Chehade J-MA, Zbeidy RA, Al Alami AA, et al. Excellent intubating conditions with remifentanyl-propofol and either low-dose rocuronium or succinylcholine. *Can J Anaesth*. 2009;56(7):483-8.
40. Herbstritt A, Amarakone K. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: is rocuronium as effective as succinylcholine at facilitating laryngoscopy during rapid sequence intubation? *Emerg Med J*. 2012;29(3):256-8.

41. Chavan SG, Gangadharan S, Gopakumar AK. Comparison of rocuronium at two different doses and succinylcholine for endotracheal intubation in adult patients for elective surgeries. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(4):379-83.
42. Wierda JM, van den Broek L, Proost JH, Verbaan BW, Hennis PJ. Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine. *Anesth Analg.* 1993;77(3):579-84.
43. Laszlo G, Chingmuh L, Young-Moon C, Nguyen NT, Tsai SK. Neuromuscular Pharmacology of TAAC3, a New Nondepolarizing Muscle Relaxant with Rapid Onset and Ultrashort Duration of Action. *Anesthesia & Analgesia.* 2002;94:879-85.
44. Goswami LN, Olds TJ, Monk TG, Quinn L, Dilger JP, Shanawaz MA, et al. Isomeric Carborane Neuromuscular Blocking Agents. *ChedMedChem Chemistry enabling drug discovery.* 2019;1-9-.
45. Basta, S J, Savarese, J J, Ali, Hassan H, Embree, P B. Clinical Pharmacology of Doxacurium Chloride: A New Long-actin Nondepolarizing Muscle Relaxant. *Anesthesiology.* 1988;69:478-86.
46. Miguel R, witkowsky T, Hideo N, Fragen R, Bartkowsky R, Foldes F. Evaluation of Neuromuscular and Cardiovascular Effects of Two Doses of Rapacurium ( ORG 9487 ) versus Mivacurium and Succinylcholine. *Anesthesiology.* 1999;91:1648-54.
47. Gray C. A Reassessment of the Signs and Levels of Anaesthesia. *Irish journal of medical science.* 1960;Nov(419):499-508.
48. Naguib M, Lien CA, Meistelman C. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. En: *Miller's Anesthesia.* Eight edition. Elsevier Inc.; 2015. p. 958-94.
49. Hobbiger F. The mechanism of anticurare action of certain neostigmine analogues. *British journal of pharmacology and chemotherapy.* 1952;7(2):223-36.
50. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002;41(2):266-70.
51. Herring WJ, Woo T, Assaid CA, Lupinacci RJ, Lemmens HJ, Blobner M, et al. Sugammadex efficacy for reversal of rocuronium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade: A pooled analysis of 26 studies. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2017;41:84-91.

52. Della Rocca G, Di Marco P, Beretta L. Do we need to use sugammadex at the end of general anesthesia to reverse the action of neuromuscular blocking agents? Position Paper on sugammadex use. *Minerva Anestesiologica*. 2013;79(6):661-6.
53. de Boer HD. Neuromuscular transmission: New concepts and agents. *Journal of Critical Care*. 2009;24(1):36-42.
54. Hager HH, Burns B. Succinylcholine Chloride. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499984/>
55. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA. Miller's Anesthesia. Eighth edi. Miller RD, editor. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2015.
56. Andersson ML, Møller AM, Wildgaard K. Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2019;74(4):518-28.
57. Wichmann S, Færk G, Bundgaard JR, Gätke MR. Patients with prolonged effect of succinylcholine or mivacurium had novel mutations in the butyrylcholinesterase gene. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2016;26(7):351-6.
58. Da Silva AS, Pimentel VC, Fiorenza AM, França RT, Tonin AA, Jaques JA, et al. Activity of cholinesterases and adenosine deaminase in blood and serum of rats experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2011;105(5):385-91.
59. Ganigara A, Ravishankar C, Ramavakoda C, Nishtala M. Fatal hyperkalemia following succinylcholine administration in a child on oral propranolol. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2015;30(1):69-71.
60. Martyn JAJ, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced Hyperkalemia in Acquired Pathologic States. *Anesthesiology*. 2006;104(1):158-69.
61. Tran DTT, Newton EK, Mount V a. H, Lee JS, Mansour C, Wells GA, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia*. junio de 2017;72(6):765-77.
62. Shoenberger JM, Mallon WK. Rocuronium Versus Succinylcholine Revisited: Succinylcholine Remains the Best Choice. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(3):398-9.
63. Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care a review of the literature. *Minerva Anestesiologica*. 2015;81(4):450-60.

64. Lu Z, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in hospital discharge records in California, Florida, New York, and Wisconsin. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;39:10-4.
65. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesthesia and Analgesia*. 2004;99(3):833-9.
66. Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, et al. Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. 2016;66(1):55-62.
67. Nunes RR, Porto VC, Miranda VT, De Andrade NQ, Carneiro LMM. Risk Factor for Intraoperative Awareness. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2012;62(3):365-74.
68. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000;355:707-11.
69. Fernandez A, Frenzl G, Sprung J, Kor D, Subramaniam B, Martinez R, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA*. 2018;152(2):157-66.
70. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *British journal of anaesthesia*. 2017;118(3):317–334.
71. Toledo C, Nácul FE, Knibel MF, Silva NB, Rezende E, Grion CMC, et al. Pulmonary complications after non-cardiac surgeries: temporal patterns and risk factors. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2014;49(4):245-51.
72. Belcher AW, Leung S, Cohen B, Yang D, Mascha EJ, Turan A, et al. Incidence of complications in the post-anesthesia care unit and associated healthcare utilization in patients undergoing non-cardiac surgery requiring neuromuscular blockade 2005 – 2013: A single center study. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;43:33-8.
73. Lukannek C, Shae S, Platzbecker K, Raub D, Santer P, Nabel S, et al. The development and validation of the Score for the Prediction of Postoperative Respiratory Complications ( SPORC-2 ) to predict the requirement for early post-operative tracheal re-intubation: a hospital registry study. *Anaesthesia*. 2019;1-10.
74. Errando-Oyonarte CL, Moreno-Sanz C, Vila-Caral P, Ruiz de Adana-Belbel JC, Vázquez-Alonso E, Ramírez-Rodríguez JM, et al. Recomendaciones sobre el uso de bloqueo neuromuscular profundo por parte de anestesiólogos y cirujanos. Consenso AQUILES (Anestesia QUIrúrgica para Lograr Eficiencia

- y Seguridad). *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. 2017;64(2):95-104.
75. Xará D, Santos A, Abelha F. Acontecimientos adversos respiratorios en la unidad de cuidados postanestésicos. *Archivos de Bronconeumologia*. 2015;51(2):69-75.
  76. Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas FB, Kyle B. Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2013;57(1):46-51.
  77. Schreiber J. Management of neuromuscular blockade in ambulatory patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2014;27(6):583-8.
  78. Yamamoto T, Schindler E. Where and how do anaesthetics act? Mechanisms of action in the central nervous system. *Anestezjologia Intensywna Terapi*. 2014;49(4):288-93.
  79. Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, et al. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: I. Motor reactions. *Anesthesiology*. 1994;80(May 2014):253-60.
  80. Uhrig L, Dehaene S, Jarraya B. Cerebral mechanisms of general anesthesia. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2014;33(2):72-82.
  81. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science*. 2008;7(322):876-80.
  82. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *General Hospital Psychiatry*. 2001;23(4):198-204.
  83. Zhu J, Zhang X-R, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer. *Medicine*. 2017;96(10):e6137-e6137.
  84. Bardia A, Sood A, Mahmood F, Orhurhu V, Mueller A, Montealegre-gallegos M. Combined Epidural-General Anesthesia vs General Anesthesia Alone for Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *JAMA*. 2016;151(12):1116-23.
  85. Hemmerling T, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx , the diaphragm and the corrugator supercillii muscle : a review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2003;50(8):779-94.

86. Sato N, Hagiwara Y, Watase H, Hasegawa K. A comparison of emergency airway management between neuromuscular blockades alone and rapid sequence intubation: an analysis of multicenter prospective study. *BMC Research Notes*. 2017;(January).
87. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel J-M. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(14):291-291.
88. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7).
89. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. & reporting CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *British medical journal*. 2010;340(march).
90. Von Elm E, Altman DG, Pocock S, Gotsche PC, Vandembroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *British Medical Journal*. octubre de 2007;335(7624):806 – 808.
91. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603-5.
92. Blobner M, Hunter JM, Ulm K, Hollmann M. Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:e7-8.
93. Khuri SF, Henderson WG, Depalma RG. Determinants of Long-Term Survival After Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications. *Annals of Surgery*. 2005;242(3):326-43.
94. Rostin P, Teja BJ, Friedrich S, Shae S, Murugappan KR, Ramachandran SK, et al. The association of early postoperative desaturation in the operating theatre with hospital discharge to a skilled nursing or long-term care facility \*. *Anaesthesia*. 2019;(April 2018):1-11.
95. Manterola C, Asenjo-lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista Chilena de Infectología*. 2014;31(6):705-18.
96. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions A statement from the ESA-ESICM joint

taskforce on perioperative outcome meas. European Journal of Anaesthesiology. 2015;32:88-105.

## Anexos

Anexo 1. Evaluación de calidad de estudios clínicos (dominios 1 y 2 de la herramienta de sesgos de Cochrane).

Autor	Dominio 1 (Proceso de aleatorización)				Dominio 2 (Desviaciones derivadas de la intervención)						
	Aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Diferencias en la línea de base	Conclusión	¿La intervención fue abierta para los participantes?	¿La intervención fue abierta para los cuidadores e investigadores?	¿Las co-intervenciones importantes estuvieron balanceadas entre los grupos?	¿Pudo la falla en la implementación de la intervención haber afectado el desenlace?	¿Hubo falta de adherencia en las intervenciones que pudiera haber afectado los desenlaces?	¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la adherencia a la intervención?	Conclusión
Blobner, 2014	Sí	Sí	No. Sin embargo, llama la atención que en cuanto al IMC, pareciera haber diferencias entre los grupos.	Bajo riesgo de sesgo	No	Sí	No	No	A 10 de los 25 participantes del grupo placebo se les administró el medicamento del grupo activo en baja dosis.	No: Incluye en el análisis a las personas que recibieron bloqueante en bajas dosis como analizadas en el grupo de no intervención.	Alto riesgo de sesgo

Ben-Zhen, 2013	Sí	Sí	No	Bajo riesgo de sesgo	Probablemente no: por inferencia de que se oculta la aleatorización	No informa: si bien no es explícito, la intervención no está enmascarada.	No: no se describen co-intervenciones	No: las intervenciones y procedimientos quirúrgicos se realizaron de forma homogénea en todos los participantes	Probablemente no.	Sí: Por las características el estudio todos los participantes son adherentes a la intervención; no hubo necesidad de hacer análisis para corregir pérdidas de adherencia.	Algunas preocupaciones de sesgo
Yu-Lan, 2014	Sí	Sí	No existe un análisis estadístico o algún elemento en el diseño que permita constatar que no existen diferencias entre los grupos en la línea de base. Pero aparentemente pareciera que no hay diferencias.	Bajo riesgo de sesgo	Probablemente no	No	N.A.	Probablemente no	No: no hubo fallas	N.A.	Bajo riesgo

Anexo 2. Evaluación de calidad de estudios clínicos (dominios 2, 3 y 4 de la herramienta de sesgos de Cochrane).

Autor	Dominio 3 (Pérdida de datos de desenlaces)					Dominio 4 (Medición del desenlace)					Dominio 5 (Selección de resultados)				
	Todos los participantes tienen datos del desenlace?	No: Hay evidencia de que los datos no fueron sesgados por los datos perdidos?	No: Pudiera la falta en el análisis depender de su verdadero valor?	Sí: Puede la falta en el análisis depender de su verdadero valor?	Conclusión	El método de medida del desenlace fue inapropiado?	¿Podían las medidas o certeza del desenlace ser diferente entre los grupos de intervención?	¿Los evaluadores de desenlace eran conscientes de la intervención?	¿Podía la evaluación del desenlace estar influida por el conocimiento de la intervención recibida?	¿Es probable que la evaluación del desenlace estuviera influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	Conclusión	¿Los datos fueron analizados acorde a un plan de análisis que fue finalizado antes de abrir el ciego de los desenlaces?	¿El resultado numérico está siendo evaluado como si fuera seleccionado para múltiples medidas del desenlace (escalas, definiciones del dominio del desenlace)?	¿El resultado numérico está siendo evaluado como si fuera seleccionado para múltiples análisis de los datos?	Conclusión
Blobner	Sí	N.A.	N.A.	N.A.	Bajo riesgo de sesgo	No: No habiendo escalas Gold estándar para medir los desenlaces planeados, se hizo de forma apropiada.	No	No. Había un anestesiólogo adicional ciego a la intervención quien evaluaba desenlaces	N.A.	N.A.	Bajo riesgo de sesgo	Probablemente sí: Solo hay una persona que se especifica que es ciega a la intervención. Entonces por defecto se entiende que incluso el analista de datos está cegado.	No	No	Bajo riesgo de sesgo

Ben-Zhen	Sí	N.A.	N.A.	N.A.	Bajo riesgo de sesgo	No se reporta el cuestionario utilizado para la evaluación de las condiciones quirúrgicas). Para el desenlace "tiempo de recuperación" si es apropiado el método de medida porque está bien descrito y es realizado por una persona que está ciega a la intervención.	No	Probablemente sí: se describen estrategias para garantizar el ciego en quienes administraron la intervención pero no en quienes evaluaron desenlaces	Probablemente sí	No para el desenlace "tiempo de recuperación". Sí para los demás desenlaces del estudio.	Para el desenlace "tiempo de recuperación", que aquel de interés para este estudio, es alguna preocupación de sesgo. Para las demás mediciones se concluye alto riesgo de sesgo. Por lo tanto este dominio lo clasificamos como con algunas preocupaciones de sesgo.	No se describe información para evaluar este punto.	N.A.	N.A.	Algo de sesgo.
Yu-Lan	Sí	N.A.	N.A.	N.A.	Bajo riesgo de sesgo	No	Probablemente no	Probablemente no	N.A.	N.A.	Bajo riesgo de sesgo	No se describe información para evaluar este punto.	N.A.	N.A.	Algo de sesgo.

Anexo 3. Evaluación de calidad de la evidencia de los estudios incluidos en metanálisis. Sistema GRADE.

**Complicaciones Respiratorias cuando se usa o no BNM**

**Paciente o población :** anestesia general  
**Configuración:**  
**Intervención :** bloqueadores neuromusculares  
**Comparación:** No usarse

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No usarse	Riesgo con bloqueadores neuromusculares				
Complicaciones Respiratorias evaluado con : reintubación, neumonía, falla en extubación seguimiento: 7-30d	25 por 1000	<b>68 por 1000</b> (50 a 93)	<b>RR 2.71</b> (1.99 a 3.69)	36299 (4 Estudios )	-	

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	<b>Probablemente sí</b>	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		<b>Varía</b>	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	<b>Grande</b>	Moderada	Pequeña	Trivial		Varía	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	Alta			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	<b>Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes</b>	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay hay variabilidad o incertidumbre importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	<b>Probablemente favorece la comparación</b>	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos extensos	<b>Costos moderados</b>	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RECURSOS NECESARIOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>Ningún estudio incluido</b>
COSTO-EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	<b>Ningún estudio incluido</b>

<b>EQUIDAD</b>	Reducido	Probablemente <del>reducido</del>	<b>Probablemente ningún impacto</b>	Probablemente <del>aumentado</del>	Aumentado	Varía	No lo sé
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		<b>Varía</b>	No lo sé
<b>VIABILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente sí	<b>Sí</b>		Varía	No lo sé

## TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	<b>Recomendación condicional en contra de la intervención</b> <input checked="" type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
--	---	--	---	--

## CONCLUSIONES

### Recomendación

Los BNM debería ser usados de manera discriminada en situaciones donde los beneficios superen los riesgos de ocurrencia de eventos adversos.

### Justificación

Están asociados con mayor frecuencia de complicaciones respiratorias cuando se usan que cuando se omiten.